

AUTOREFERAT

Dr n. med. Ewa Milnerowicz-Nabzdyk
II Katedra i Klinika Ginekologii i Położnictwa
Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu

1. Imię i Nazwisko: Ewa Milnerowicz-Nabzdyk
2. Posiadane dyplomy, stopnie naukowe/ artystyczne – z podaniem nazwy, miejsca i roku ich uzyskania, tytułu rozprawy doktorskiej.

DYPLOM LEKARZA – 1998 Wydział Lekarski Akademia Medyczna im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

DOKTOR NAUK MEDYCZNYCH - 2004 Wydział Lekarski Akademia Medyczna im. Piastów Śląskich we Wrocławiu. Klinika Rozrodczości i Położnictwa.

Temat rozprawy: Przydatność badań histerosalpingograficznego i histeroskopowego w diagnostyce niepłodności wywołanej czynnikiem macicznym lub jajowodowym

TYTUŁ SPECJALISTY W DZIEDZINIE POŁOŻNICTWA I GINEKOLOGII -2006
Kierownik specjalizacji: dr n.med. Jerzy Florjański

3. Informacje o dotychczasowym zatrudnieniu w jednostkach naukowych/ artystycznych.

1998-1999, staż podyplomowy w Dolnośląskim Centrum Gruźlicy i Chorób Płuc, Wrocław

2000 -2006, rezydentura w II Katedrze i Klinice Ginekologii i Położnictwa Akademii Medycznej we Wrocławiu

2009-obecnie, adiunkt w II Katedrze I Klinice Ginekologii i Położnictwa Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu

4. 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. nr 65, poz. 595 ze zm.):

- a) tytuł osiągnięcia naukowego

Cechy ultrasonograficzne oraz wybrane markery biochemiczne u ciężarnych kobiet palących papierosy ze szczególnym uwzględnieniem grupy prezentującej wewnątrzmaciczne zahamowanie wzrostu płodu.

- b) Wykaz publikacji będących podstawą do sformułowania wniosku o nadanie tytułu doktora habilitowanego w dziedzinie medycyny (autor/autorzy, tytuł/tytuły publikacji, rok wydania, nazwa wydawnictwa, recenzenci wydawniczy)

Rozprawa habilitacyjna obejmuje jednotematyczny cykl pięciu publikacji
Impact Factor IF = 13,353

Liczba Punktów MNiSW = 137

1. **Ewa Milnerowicz-Nabzdyk**, Mariusz Zimmer, Joanna Tlolka, Joanna Michniewicz, Michał Pomorski, Artur Wiatrowski.: Umbilical cord morphology in pregnancies complicated by IUGR in cases of tobacco smoking and pregnancy-induced hypertension. *Neuroendocrinol.Lett.* 2010 Vol.31 no.6; s.842-847
IF: 1.621
Pkt. MNiSW/KBN: 20.000
2. Anna Bizoń, **Ewa Milnerowicz-Nabzdyk**, Marta Zalewska, Mariusz Zimmer, Halina Milnerowicz.: Changes in pro/antioxidant balance in smoking and non-smoking pregnant women with intrauterine growth restriction
Reprod.Toxicol. 2011 Vol.32 no.3; s.360-367
IF: 3.226
Pkt. MNiSW/KBN: 27.000
3. **Ewa Milnerowicz-Nabzdyk**, Anna Bizoń: Effect of cigarette smoking on vascular flows in pregnancies complicated by intrauterine growth restriction
Reprod.Toxicol. 2014 Vol.50; s.27-35
IF: 3.227
Pkt. MNiSW/KBN: 30.000

4. **Ewa Milnerowicz-Nabzdyk**, Anna Bizoń.: How does tobacco smoke influence the morphometry of the fetus and the umbilical cord? - research on pregnant women with intrauterine growth restriction exposed to tobacco smoke

Reprod.Toxicol. 2015 Vol.58; s.79-84

IF: 2.850

Pkt. MNiSW/KBN: 35.000

5. **Ewa Milnerowicz-Nabzdyk**, Anna Bizoń, Mariusz Zimmer: How does tobacco smoke affect fetal growth potential in the first trimester of pregnancy, as measured by volume parameters of the fetus, trophoblast, and gestational sac?

Reprod.Scienc. 2016 Aug 1. [Epub ahead of print]; doi: 10.1177/1933719116660845

IF: 2,429

Pkt.MNiSW/KBN: 25.000

- c) Omówienie celu naukowego ww. pracy i osiągniętych wyników wraz z omówieniem ich ewentualnego wykorzystania.

Cechy ultrasonograficzne oraz wybrane markery biochemiczne u ciężarnych kobiet palących papierosy ze szczególnym uwzględnieniem grupy prezentującej wewnątrzmaciczne zahamowanie wzrostu płodu.

WSTĘP

Palenie papierosów należy do najbardziej rozpowszechnionych nałogów na świecie. Odsetek palących kobiet w bardzo wielu krajach oscyluje pomiędzy 20-30% (1,2), a blisko połowa z tych kobiet pozostaje czynnymi palaczkami przez cały okres ciąży.(3) Szacuje się, że odsetek ciężarnych biernie narażonych na działanie tytoniu dochodzi w niektórych regionach naszego kraju nawet do 50%.(4)

Palenie papierosów wywiera skutki toksyczne na komórki płciowe już w okresie przedkoncepcyjnym, po zajściu w ciążę w okresie organogenezy działając na rozwijający się w łonie matki płód oraz stan pourodzeniowy noworodka. Jego konsekwencją są m.in. takie patologie ciąży jak poród przedwczesny, przedwczesne odklejenie się łożyska, przedwczesne

poród przedwczesny, przedwczesne odklejanie się łożyska, przedwczesne odpływanie wód płodowych, małowodzie, mała masa urodzeniowa noworodków oraz zahamowanie wewnątrzmacicznego rozwoju płodu. Palenie przyczynia się do zwiększonego w tej grupie odsetka porodów martwych oraz zwiększonej zachorowalności i umieralności okołoporodowej noworodków. **Wszelkie zmiany dotyczące rozwoju dziecka w łonie matki, znajdują swe odzwierciedlenie w zaburzeniach budowy i funkcji płodu.** Niejednokrotnie mechanizmu powstania wielu patologii ciąży należy szukać właśnie w makro i mikrostrukturze łożyska oraz efektywności jego funkcji. Będąc łącznikiem pomiędzy krążeniem płodowym i matczynym, łożysko odpowiada za transport substancji odżywczych i tlenu jak również stanowi barierę ochronną przed działaniem matczynej ksenobiotyki. (5)

Obserwowanymi zmianami makrostrukturalnymi łożyska u kobiet palących papierosy są zużycie sieci naczyń krwionośnych, zawały, złogi mineralne i obwałowania. Natomiast do zmian mikrostrukturalnych należy zwiększenie liczby kosmków niedojrzałych, zmniejszenie liczby kapilar w kosmkach oraz zmniejszenie liczby płytek epitelialnych, w których odbywa się dyfuzja krwi matczynej i płodowej. Długotrwałe narażenie na dym papierosowy skutkuje zwłóknieniem kosmków, pogrubieniem błon płodowych, zwapnieniami i średniego stopnia pogrubieniem ścian naczyń. Te patologiczne zmiany przekładają się na jakość transportu płodowo – łożyskowego u matek palących papierosy. Przy intensywnym narażeniu na dym papierosowy obserwujemy szereg powikłań ciąży, o których była wyżej mowa.(6,7,8,9)

Wewnątrzmaciczne zahamowanie wzrostu płodu to niewątpliwie najczęstsza patologia w grupie ciężarnych palących. Powikłanie to najczęściej prowadzi do konieczności rozwiązania ciąży przedwcześnie z powodu zagrażającej zamartwicy, co dodatkowo obciąża hipotroficznego noworodka wcześniactwem, a w skrajnych przypadkach może prowadzić do wewnątrzmacicznego obumarcia płodu. (10,11,12) Noworodki matek palących, u których doszło do takich powikłań w czasie trwania ciąży, poza cechami dysmorfotycznymi charakterystycznymi dla dzieci palaczek, przez długi okres swojego dzieciństwa nadrabiają niedobory wzrostu, wyrównują opóźnienie rozwoju, ale również z racji wcześniactwa mogą być obarczone zaburzeniami wzroku, słuchu i mowy. U części z nich dochodzi do wyrównania wielu funkcji, jednak w wielu przypadkach niektóre deficyty pozostają na całe życie. (13,14,15)

Niezwykle istotne jest, aby w najbardziej odpowiednim momencie zdecydować o rozwiązaniu takiej ciąży, a jednocześnie, by wystarczająco szybko zidentyfikować grupę kobiet najbardziej narażonych. Palenie nałogowe w ciąży spotykane jest częściej u ciężarnych z najmniej edukowanych

i najuboższych warstw społecznych, które niejednokrotnie nie przyznają się, z różnych powodów, do intensywności narażenia na dym papierosowy. Z drugiej strony, ponieważ mechanizmy ochronne u każdej z kobiet ciężarnych wykazują różny stopień efektywności, zdolność neutralizacji ksenobiotyków jest cechą osobniczą, zaś górna granica tolerancji, przy której nie obserwuje się dużych zmian w przebiegu ciąży jest różna i zależna od uwarunkowań genetycznych kobiety.

Znalezienie czułych powszechnie dostępnych i nieinwazyjnych markerów oceny realnego zagrożenia działania dymu papierosowego, byłoby bardzo przydatne w wykryciu grupy kobiet najbardziej narażonych. Temu celowi poświęcona była praca dotycząca sonograficznej oceny morfologii pępowiny u kobiet z grupy intensywnego narażenia na dym tytoniowy, jakim była grupa ciężarnych z obserwowanym wewnątrzmacicznym zahamowaniem wzrostu płodów.

Zagadnienie jest tym bardziej ciekawe, że ocena morfologiczna pępowiny przy użyciu szeroko stosowanej ultrasonografii mogłaby być doskonałą metodą skryningu stopnia narażenia na ten toksyczny czynnik środowiskowy. Tą problematykę ujęto w pracach I.1 i I.4 analizując takie cechy morfologii pępowiny jak jej średnica, powierzchnia, skrętność, zawartość galarety Whartona, średnica i powierzchnia naczyń.

Jako, że łożysko rozpoczyna się wykształcać już od 4 tyg. ciąży i w dużej mierze tworzy się z części płodowej, a niewielka jego część pochodzi od zmienionego doczesnowo endometrium, co stanowi część maczyną, powstało pytanie czy już w I trymestrze ciąży trofoblast - związek łożyska, bądź inne elementy jaja płodowego matek palących, różnią się od tych samych elementów u matek niepalących i temu zagadnieniu poświęcona jest praca I.5. (16)

Mechanizm zmian czynnościowych doprowadzający do ograniczenia wzrostu płodu czy innych powikłań ciąż eksponowanych na dym tytoniowy to z jednej strony zaburzenie równowagi proantyoksydacyjnej, a z drugiej strony odruchowe zwiększenie oporu naczyń w tętnicach macicznych i naczyniach łożyskowych na skutek działania nikotyny i czynników wazoaktywnych dymu papierosowego.(17,18,19)

Działaniom wazoaktywnym substancji dymu papierosowego na naczynia jednostki maczyno-płodowej poświęcona jest praca I.4. Wynikający z nich stopień zagrożenia płodu odzwierciedlają pokazane w pracy mechanizmy.

Zachwianiom równowagi pro-antyoksydacyjnej wewnątrzkomórkowej przypisuje się podstawową rolę w analizie wewnątrzkomórkowych mechanizmów działania dymu papierosowego. Ocena wybranych elementów tej równowagi u ciężarnych palących stanowiła przedmiot badań w pracy I.2.

Do uznanych biomarkerów intensywności narażenia na dym papierosowy ocenianych we krwi należy kotynina, metabolit nikotyny. Zauważono bezpośredni związek pomiędzy ilością wypalanych papierosów a stężeniem kotyniny, we krwi matek i płodów. W prezentowanych pracach 1.2 - 1.5, kotynina była biomarkerem służącym ocenie bieżącego narażenia na dym papierosowy, zaś do oceny przewlekłego narażenia posłużył kadm, pierwiastek o bardzo długim okresie kumulacji będący składnikiem dymu papierosowego.

W warunkach stresu oksydacyjnego, jakim jest pojawienie się nadmiernych ilości wolnych rodników bezpośrednio pochodzących z dymu tytoniowego lub będących produktami reakcji katalizowanych przez metale w nim zawarte, dochodzi do zwiększonego uwalniania czynników systemu antyoksydacyjnego w komórce. W pewnych buforowych granicach obydwie reakcje nadmiernej podaży wolnych rodników i nadmiernej odpowiedzi antyoksydacyjnej znoszą się nawzajem prowadząc do równowagi. Jednakże po przekroczeniu granicy tolerancji dochodzi do nieodwracalnych destrukcyjnych zmian w budowie i funkcji komórki. (20)

Do systemów enzymatycznych antyoksydacyjnych pełniących istotną rolę w procesach detoksykacji wolnych rodników należą: peroksydaza glutationowa i reduktaza glutationu, katalaza i dysmutaza ponadtlenokowa cynkowo-miedziowa, zaś do systemów nieenzymatycznych: glutation, kwas askorbinowy i metalotioneina, białko drobnocząsteczkowe wiążące metale, którego wysoka ekspresja w komórkach łożyska i u płodów matek palących była wielokrotnie podkreślana. (21)

Rola metalotioneiny (MT), jako zmiatacza wolnych rodników a jednocześnie supresora procesów apoptozy komórki w wielu schorzeniach jest przedmiotem intensywnych badań. Jej duże powinowactwo do cynku (Zn) i pośredniczenie w jego transporcie międzykomórkowym zależnym od stężenia tego metalu i innych metali toksycznych, stanowi jedną z najważniejszych funkcji metalotioneiny. Metalotioneina utrzymuje homeostazę pomiędzy cynkiem (Zn) i miedzią (Cu) oraz odpowiada za detoksykację kadmu (Cd) i rtęci (Hg). (22,23) Jej podwyższony poziom prowokuje proliferację i różnicowanie komórek krwi w procesie erytropoezy, co ma działanie protekcyjne przeciwko wolnym rodnikom. Podwyższony poziom progesteronu w ciąży również indukuje syntezę MT, a w okresie porodu podwyższony poziom tego białka może być powiązany z jego funkcją protekcyjną w stresie wywołanym porodem. (24,25,26) Działanie peroksydazy glutationu (GPx) w ciąży nie jest jednostronne, gdyż jest ona zaangażowana w wiele cykli metabolicznych. Przykładem na to mogą być prace, w których w jednej raportowano o jej podwyższonym poziomie w nadciśnieniu indukowanym ciążą podczas, gdy autorzy innych obserwowali zmniejszony jej poziom. (27,28)

Zn - pierwiastek, którego transport jest w dużym stopniu zależny od stężenia MT, będąc integralną częścią cytoszkieletu komórki oraz biorąc jednocześnie udział w wielu fizjologicznych funkcjach komórki, odgrywa również bardzo istotną rolę w procesach antyoksydacyjnych. Jego rola polega m.in. na indukcji ekspresji MT i glutationu, regulacji *oxidant production* oraz regulacji *redox signaling*. (21,29)

U kobiet palących spotykamy się z bardzo dużym stężeniem isoformy 2 MT w łożysku, która jest odpowiedzialna za równowagę pomiędzy stężeniem Zn i Cd we krwi matki i płodu, retencję tych metali w łożysku oraz transport tych metali do płodu. (29)

Kumulujący się kadm w łożysku zaburza funkcję i strukturę tego narządu, zmniejszając przenikanie nie tylko niezbędnego do rozwoju układu nerwowego i immunologicznego płodu cynku, ale również upośledzając transport aminokwasów i żelaza. Ponadto, blokuje wydzielanie progesteronu i gonadotropiny kosmówkowej, a to ma wpływ na wzrost liczby poronień i porodów przedwczesnych. Spadek transportu aminokwasów i żelaza obok wpływu na układ nerwowy i immunologiczny prowadzi do upośledzenia przyrostu masy płodu. (5, 30, 31) Kumulacja kadmu w łożysku postępuje do pewnego granicznego stężenia, poniżej którego niewielka ilość tego toksycznego pierwiastka dostaje się do płodu. Po przekroczeniu tego stężenia kadm przenika przez łożysko swobodnie, stając się istotnym potencjalnym zagrożeniem dla płodu.

Innym pierwiastkiem toksycznym, którego stężenie jest wielokrotnie podwyższone we krwi matek palących jest ołów. Łożysko w ogóle nie stanowi dla niego bariery i przy dowolnym stężeniu może on swobodnie przenikać z krążenia matczynego do płodowego, również działając na płód toksycznie.

Wszystkie te czynniki mają wpływ na równowagę pro-antyoksydacyjną i znajdują odzwierciedlenie w zaburzeniach rozwoju i przyrostu masy płodu, co reguluje status antyoksydacyjny matki zależny z kolei również w dużym stopniu od jej genotypu kodującego wydolność systemów metabolicznych i genów odpowiadających za tempo rozwoju płodu. (32, 33, 34, 35)

Zależności pomiędzy intensywnością narażenia na dym papierosowy a przesunięciami w równowadze pro/antyoksydacyjnej u ciężarnych z grupy intensywnie palących, u których stwierdzano wewnątrzmaciczne zahamowanie wzrostu płodu były badane w pracy I.2 z cyklu. Z tak ujętą problematyką nie spotkałam się w literaturze światowej podczas przygotowywania prac do publikacji. W pierwszej pracy oryginalnym wkładem autora było określenie charakterystycznego wzoru budowy pępowiny u kobiet intensywnie palących papierosy w okresie ciąży, gdzie obserwowano zespół IUGR. W czwartej pracy próbowano znaleźć powiązania pomiędzy poszczególnymi cechami morfologii pępowiny a stężeniem konkretnych czynników toksycznych, to ujęcie problemu również było oryginalne. Nie spotkano się również dotychczas z tak ujętą analizą mechanizmów zmian czynnościowych w naczyniach

układu maczyno – płodowego w zależności od stopnia narażenia na dym papierosowy, jaką przedstawiono w pracy I.3. W ostatniej pracy z cyklu I.5. oryginalnym ujęciem jest również analiza wpływu rodzaju narażenia na dym papierosowy, biernego bądź czynnego, na rozwój elementów jaja płodowego i ewentualnej modyfikacji tego działania poprzez uwarunkowania genetyczne, jakim jest chociażby wzrost rodziców. Analizy pojemnościowej poszczególnych elementów jaja płodowego dokonano przy użyciu techniki 3D obrazowania sonograficznego. Jest to również ujęcie oryginalne. W żadnej pracy w światowej bibliografii, która została opublikowana podczas przygotowywania ostatniej pracy z cyklu nie spotkałam się z takim ujęciem problematyki narażenia na dym papierosowy w ciąży. W dostępnej literaturze analizowano różnice w wielkość elementów jaja płodowego w grupach palących tytoń lub niepalących, ale w żadnej z prac nie zbadano zależności pomiędzy nimi a stopniem i rodzajem narażenia na dym papierosowy – krótkotrwałym lub długotrwałym, czynnym lub biernym, mierzonym stężeniem poszczególnych biomarkerów, a tym bardziej nie analizowano dodatkowo innych czynników, które mogły mieć wpływ na przyrost i rozwój elementów jaja płodowego tj. potencjał wzrostowy rodziców.

Piśmiennictwo

1. Drofman S.F.: Tobacco and infertility: our responsibilities. *Fertil. Steril.* 2008;89:502-508
2. Roger J.M.: Tobacco and pregnancy: overview of exposures and effects. *Birth Defect Res C Embryo Today* 2008;84:1-15
3. Powolny K., Kubicki J., Mączka M.: Wpływ palenia papierosów na masę urodzeniową noworodków. *Przegl. Lek.* 2004;61(10):1001-1002;
4. Tong V.T, Jones J.R, Dietz P.M, D'Angelo D., Bombrad J. M. & Centers for Disease Control and Prevention (CDC) (2009). Trends n smoking before during and after pregnancy. *Pregnancy Risk Assesment Monitorin System (PRAMS) United States, 31 sites, 2000, 2005. MMW Surveiiance Summaries. Morbidity and Mortality Weekly Report Surveillance Summaries/CDC,58*
5. Takagi et al., 2004 Takagi Y., Nikaido T., Toki T., Kita N., Kanai M., Ashida T., Ohira S., Konishi I., Levels of oxidative stress and redox-related molecules in the placenta in preeclampsia and fetal growth restriction, *Virchows*, Volume: 444, (2004), pp. 49--55
6. Larsen L.G., Clausen H.V., Jonsson L., Stereologic examination of placentas from mothers who smoke during pregnancy, *Am. J. Obstet. Gynecol.*, Volume: 186, (2002), pp. 531--537
7. Burton G.J., Palmer M.E., Dalton K.J., Morphometric differences between the placental vasculature of non-smokers, smokers and ex-smokers, *Br. J. Obstet. Gynaecol.*, Volume: 96, (1989), pp. 907--915
8. Kubiak J.: Wpływ palenia tytoniu na stan łożyska. *Gin.Pol.*1991;62:492-496
9. Kubicki J., Zamorska L., Mączka M.: Wpływ palenia tytoniu na stan płodu i łożyska.[W]: Florek E., Piekoszewski W.(red.): *Tytoń a Zdrowie - Choroby odtyniowe*, Poznań 2003, 56

10. Surgeon General's Report-How Tobacco Smoke Causes Disease: The biology and Behavioral Basis for Smoking -Attributable, Centers for Disease Control and Prevention 1600 Clifton Rd. Atlanta, GA 30333, Usa 2010 (http://www.cdc.gov/tobacco/data_statistics/sgr/2010)
11. Zhang X, Platt RW, Cnattingius S, Joseph KS, Kramer MS. The use of customized versus population based birthweight standards in predicting perinatal mortality. *BJOG* 2007;114:474-477
12. Groom KM, Poppe KK, North RA, McCowan LME. Small-for-gestational-age infants classified by customized or population birthweight centiles: impact of gestational age at delivery. *Am J Obstet Gynecol* 2007;197:239.e1-239
13. Gajewska E., Mojs E.: Wpływ palenia papierosów podczas ciąży na rozwój psychoruchowy dziecka. *Przeg. Lek.* 2008;65(10):712-713
14. Polańska K., Hanke W., Sobala W., Ligocka D.: Narazenie na środowiskowy dym tytoniowy a rozwój psychoruchowy dzieci. *Med. Pr.*, 2009; 60 (1):15-20
15. Clifford A., Lang L., Chen R.: Effects of maternal cigarette smoking during pregnancy on cognitive parameters of children and young adults [W]: A literature review. *Neurotoxicology and Teratology* 2012;34:560-570
16. Moore K.L., The placenta, Moore K.L., Persaud T.V.N., (Ed.) *The developing human: clinically oriented embryology*, 7th ed. (1993), WB Saunders, Philadelphia. pp. 110-118
17. Wang Y.P., Walsh S.W., Guo J.D., Zhang J.Y., Maternal levels of prostacyclin, thromboxane, vitamin E, and lipid peroxides throughout normal pregnancy, *Am. J. Obstet. Gynecol.*, Volume: 165, (1991), pp. 1690-1694
18. Morrow R.J., Ritchie J.W.K., Bull S.B., Maternal cigarette smoking: the effects on umbilical and uterine blood flow velocity, *Am. J. Obstet. Gynecol.*, Volume: 159, (1988), pp. 1069-1071
19. Magdalena Chelchowska, Jadwiga Ambroszkiewicz, Joanna Gajewska, Teresa Laskowska-Klita, Jerzy Leibschang. The effect of tobacco smoking during pregnancy on plasma oxidant and antioxidant status in mother and newborn. *European Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2011, vol 155 Issue:2, April. pp:132-136
20. Ruttkey-Nedecky B, Nejdil L, Gumulec J, Zitka O, Masarik M, Eckschlager T, Stiborova M, Vojtech A, Kizek R. The role of Metallothionein in Oxidative Stress. *Int.J.Mol.Sci.* 2013,14,6044-6066.
21. Zabłocka A, Janusz M. Dwa oblicza wolnych rodników tlenowych. *Postępy Hig Med Dosw*, 2008;62:118-124.
22. Lehman LD, Poisner AM. Induction of metallothionein synthesis in cultured human trophoblasts by cadmium and zinc. *J Toxicol Environ Health* 1984;14:419-32
23. Torreblanca A, Del Ramo J, Sarkar B. Cadmium effect on zinc metabolism in human trophoblast cells: involvement of cadmium-induced metallothionein. *Toxicology* 1992;72:167-74
24. Morishita K, Parker DS, Mucenski ML, Jenkins NA, Copeland NG, Ihle JN. Retroviral activation of a novel gene encoding a zinc finger protein in IL-3-dependent myeloid leukemia cell lines. *Cell* 1988;54:831-40
25. Kagi JH, Sch.ffer A. Biochemistry of metallothionein. *Biochemistry* 1988;27:8509-15
26. Zapata CL, Sim.es TM, Donangelo CM. Erythrocyte metallothionein in relation to other biochemical zinc indices in pregnant and nonpregnant women. *Biol Trace Elem Res* 1997;57:115-24
27. Orhan H, Onderoglu L, Yücel A, Sahin G. Circulating biomarkers of oxidativestress in complicated pregnancies. *Arch Gynecol Obstet* 2003;267:189-95

28. Biri A, Bozkurt N, Turp A, Kavutcu M, Himmetoglu O, Durak I. Role of oxidative stress in intrauterine growth restriction. *Gynecol Obstet Invest* 2007;64:187–92
29. Ronco AM, Garrido F, Llanos MN. Smoking specially induces metallothionein-2 isoform in human placenta at term. *Toxicology* 2006;223:46-53
30. Kawai M., Swan K. F., Green A. E. et al. Placental endocrine disruption induced by cadmium, effects on P 450 cholesterol side chain cleavage and 3 beta-hydroxysteroid dehydrogenase enzymes in cultured human trophoblasts. *Biol. Reprod.*, 2002; 67:178-181
31. Luppi P., Lain K., Jeyabalan A., DeLoia J.: The effects of cigarette smoking on circulating maternal leukocytes during pregnancy. *Clinical Immunol Immunopathol*, 2007;122:214-219
32. Osorio JC, Cruz E, Milan.s M, Ram.rez Y, Sierra M, Cruz M, et al. Influence of maternal redox status on birth weight. *Reprod Toxicol* 2011;31:35–40
33. Melissa A. Suter, Amber M. Anders, and Kjersti M. Aagaard. Maternal smoking as a model for environmental epigenetic changes affecting birthweight and fetal programming. *Molecular Human Reproduction* 2013 Vol.19, No.1 pp. 1–6
34. Carrie A. Vyhldal, Amanda K. Riffel, Kathleen J. Haley, Sunita Sharma, Hongying Dai, Kelan G. Tantisira, Scott T. Weiss, and J. Steven Leeder. Cotinine in Human Placenta Predicts Induction of Gene Expression in Fetal Tissues. *Drug Metab Dispos* 2013,41:305–311
35. Valerie S. Knopik, Matthew A. Maccani, Sarah Francazio, John E. McGeary. The Epigenetics of Maternal Cigarette Smoking During Pregnancy and Effects on Child Development. *Dev Psychopathol* . 2012, 24(4): 1377–1390

CELE PRACY:

1. Ocena cech charakterystycznych morfologii pępowiny u ciężarnych, których ciążę były powikłane zahamowaniem wzrostu płodu w przebiegu palenia papierosów.
2. Ocena biochemicznych parametrów narażenia na dym papierosowy tj. kotyniny i kadmu, jak również wybranych czynników pro/antyoksydacyjnych w grupie kobiet palących, u których ciążę były powikłane wewnątrzmacicznym zahamowaniem wzrostu płodu.
3. Analiza zależności pomiędzy wybranymi biochemicznymi czynnikami narażenia na dym papierosowy oraz biochemicznymi czynnikami równowagi pro/antyoksydacyjnej a parametrami przepływów naczyniowych w tętnicy środkowej mózgu, pępowinie i przewodzie żylnym, jako miary dobrostanu płodów, w ciążach kobiet palących, których ciążę były powikłane wewnątrzmacicznym zahamowaniem wzrostu płodu.
4. Szczegółowa analiza zależności pomiędzy wybranymi czynnikami narażenia na dym papierosowy oraz biochemicznymi czynnikami antyoksydacyjnymi a morfologią pępowiny i parametrami morfotycznymi płodu, w ciążach kobiet palących, których ciążę były powikłanych wewnątrzmacicznym zahamowanie wzrostu płodu.
5. Znalezienie wczesnych oznak sonograficznych narażenia na dym papierosowy w ciążach I trymestru u kobiet palących czynnie lub biernie.

MATERIAŁY I METODY

W pracach I.1,I.2,I.3,I.4 badaniami objęto ciężarne pomiędzy 23-40 tygodniem ciąży.

W pracy I.1 grupę badawczą podzielono na 4 podgrupy: ciężarne z obserwowanym wewnątrzmacicznym zahamowaniem wzrostu płodu (IUGR) palące papierosy, bez innych dodatkowych obciążeń, które mogłyby prowadzić do IUGR, ciężarne z nadciśnieniem wyindukowanym ciążą i IUGR, ciężarne z idiopatyczną postacią IUGR oraz ostatnia grupa kontrolna – ciężarne zdrowe niepalące papierosów, z prawidłowo rozwijającą się ciążą.

W pracach I.2, I.3 i I.4 badaniami objęto wyłącznie ciężarne z IUGR palące papierosy bez innych przyczyn IUGR, ciężarne z idiopatyczną postacią IUGR oraz grupę kontrolną – jak wyżej.

W pracy I.5 analizie poddano 3 grupy ciężarnych: palące czynnie, palące biernie i niepalące. Okres ciąży, w którym były one włączone do badań przypadał na 11-14 tydzień ciąży. Z badań wykluczono płody o zwiększonym ryzyku aberracji chromosomowych, matek chorych na choroby przewlekłe lub z obciążonym wywiadem w poprzednich ciążach.

Badania sonograficzne wykonano na aparacie Voluson E8 (General Electric Medical Systems) z głowicami brzuszными volumetrycznymi 3,5–8MHz. W ostatnim badaniu do pomiaru objętości użyto techniki 3D Vocal II.

W badaniach sonograficznych oceniono:

1. W pracach I.1,I.2,I.3,I.4: szacowaną masę płodu, wielkość parametrów: wymiar biparietalny (BPD), obwód główki (HC), obwód brzuszka (AC), długość kości udowej (FL), indeks płynu owodniowego (AFI);
2. W pracy I.1 i I.4: średnica pępowiny, średnica żyły pępowinowej, średnica tętnicy pępowinowej, powierzchnia pępowiny, powierzchnia żyły, powierzchnia tętnicy, powierzchnia galarety Whartona, długość odcinków bezskrętnych;
3. W pracy I.3:
 - w tętnicy pępowinowej (UA) indeks pulsacji (PI), indeks oporu (RI), indeks skurczowo-rozkurczowy (S/D)
 - w tętnicy środkowej mózgu (MCA): indeks pulsacji (PI), indeks oporu (RI), indeks skurczowo-rozkurczowy S/D,

- wskaźnik mózgowo/pępowinowy MCA/UA dla indeksu pulsacji PI i dla indeksu skurczowo/rozkurczowego S/D,
 - w przewodzie żylnym (DV): indeks pulsacji PI,
 - w tętnicy macicznej PI;
4. W pracy I.4: obliczano ponadto delta BPD, delta HC, delta AC, delta FL – były to różnice pomiędzy wartościami poszczególnych parametrów morfotycznych płodu BPD, HC, AC, FL mierzonych u każdego poddanego ocenie płodu a wartościami tych parametrów w odpowiednich tygodniach ciąży co badany płód, podanych w siatkach centylowych.
 5. W pracy I.5: długość głowowo-siedzeniowa (CRL), pojemność pęcherzyka ciążowego, pojemność trofoblastu, pojemność płodu, parametry przepływu w tętnicy macicznej: indeks pulsacji PI, indeks oporu RI, Tamx – *time-averaged maximum velocity*.

Wyliczano ponadto: stosunki pojemności pęcherzyka ciążowego, pojemność trofoblastu i pojemność płodu do wieku ciąży, stosunki pomiędzy pojemnościami poszczególnych elementów jaja płodowego względem siebie.

Kryterium kwalifikacyjnym do grup: palących, niepalących lub biernych palaczek było stężenie kotyniny we krwi ciężarnych, odpowiednio: powyżej 50 ng/ml dla palących czynnie, poniżej 10 ng/ml dla biernych palaczek, poniżej 1 ng/ml niepalące.

We krwi matek – prace I.2,I.3,I.4,I.5 i płodów (krew pępowinowa) – prace I.2,I.3,I.4 ocenianymi parametrami były:

1. Stężenie kotyniny i kadmu (Cd)– prace I.2,I.3,I.4,I.5
2. Antyoksydanty: metalotioneina (MT), glutation (GSH) – prace I.3,I.4

W pracy I.2 dodatkowo oceniono:

1. stężenie ołowiu (Pb) – składnik dymu papierosowego
2. stężenie metali zaangażowanych w działanie antyoksydantów enzymatycznych i nieenzymatycznych : cynk (Zn) i miedź (Cu)
3. stężenie elementów równowagi pro-antyoksydacyjnej:

a) Markery Stresu Oksydacyjnego:

Malonyldialdehyd (MDA) – utlenianie lipidów

8-Hydroxy-2deoxyksyguanozyna (8-OHdG)-utlenianie kwasów nukleinowych

b) Antyoksydanty enzymatyczne:

Dysmutaza ponadtlenkowa Cu/Zn (Cu/Zn SOD)

Peroxydaza glutationu (GPx)

Szczegółowy opis metod zawarty jest w każdej z prac.

Ad.1.

Ewa [Milnerowicz-Nabzdyk](#), Mariusz [Zimmer](#), Joanna [Tlolk](#), Joanna [Michniewicz](#), Michał [Pomorski](#), Artur [Wiatrowski](#).: Umbilical cord morphology in pregnancies complicated by IUGR in cases of tobacco smoking and pregnancy-induced hypertension. Neuroendocrinol.Lett. 2010 Vol.31 no.6; s.842-847

Zaobserwowano, że pępowina we **wszystkich** przypadkach ciąż powikłanych wewnątrzmacicznym zahamowaniem wzrostu płodu (**IUGR**) miała **mniejszą średnicę** niż w grupie kontrolnej. Najcieńsza pępowina wśród ciąż z IUGR obserwowana była w grupie ciężarnych, których ciążę były powikłane PIH. Podobne obserwacje dotyczyły średnicy żyły i tętnicy – były one najmniejsze w grupie z nadciśnieniem indukowanym ciążą i towarzyszyła im najmniejsza, wśród analizowanych grup ciężarnych, zawartość Galarety Whartona. **W ciążach powikłanych paleniem papierosów średnica pępowiny była mniejsza niż w ciążach fizjologicznych, ale nie tak mała jak w ciążach powikłanych PIH** a naczynia - żyła i tętnice **były wąskie i nie powiększały istotnie swojej średnicy w miarę wzrostu wieku ciąży**, co z kolei było cechą charakterystyczną dla prawidłowo rozwijających się ciąż fizjologicznych i w nieco mniejszym, ale również istotnym stopniu, spotykane w ciążach powikłanych PIH. U **palaczek pępowina** była szersza niż u ciężarnych z nadciśnieniem indukowanym ciążą, a **zawartość Galarety Whartona** **znamiennie największa** w badanych grupach z IUGR. Ciekawą obserwacją w **grupie palących z IUGR** była **hiperskrętność pępowiny**, która nie zmieniała się wraz ze wzrostem ciąży, a **indeks hiperskrętności był niezależny od masy płodu i zawartości Galarety Whartona**. Przyczyna zmienności morfologicznej sznura pępowinowego nie została dotychczas do końca poznana. Istotną rolę mogą w niej odgrywać poza czynnikami dziedzicznymi inne czynniki wpływające na strukturę kolagenu, jak chociażby zawartość witaminy C w ustroju. Nikotyna bowiem powoduje zmniejszenie stężenia witaminy C w płynach ustrojowych i elementach płodu, co może wpływać na zaburzenie spójności i architektoniki kolagenu, co obserwowałam we wcześniejszych swoich pracach.

Ad.2.

Anna [Bizoń](#), Ewa [Milnerowicz-Nabzdzyk](#), Marta [Zalewska](#), Mariusz [Zimmer](#), Halina [Milnerowicz](#).: Changes in pro/antioxidant balance in smoking and non-smoking pregnant women with intrauterine growth restriction. *Reprod.Toxicol.* 2011 Vol.32 no.3; s.360-367.

W powyższej pracy stwierdziliśmy **20 krotnie wyższy poziom kotyniny** we krwi ciężarnych **palących z IUGR** oraz **10 krotnie wyższy poziom kadmu** w tej grupie ciężarnych w stosunku do grupy kontrolnej. Poziomy tych markerów były również kilkakrotnie wyższe we krwi ciężarnych z IUGR niepalących. **We krwi pępowinowej poziomy obydwu markerów były niższe niż we krwi matek** jednakże i tak wielokrotnie wyższe w stosunku do krwi pępowinowej kobiet niepalących.

Stężenie dwóch kolejnych pierwiastków dymu papierosowego, **ołowiu i miedzi**, również były **istotnie wyższe w grupie palących z IUGR** w stosunku do grupy niepalącej z IUGR oraz kontrolnej, podczas gdy **cynek był istotnie niższy** w grupie palących.

Istotnie **podwyższony był poziom markerów stresu oksydacyjnego: MDA i 8-OHdG** we krwi tak palących i jak i niepalących z IUGR a **najwyższą wartość**

8-OHdG obserwowano **we krwi pępowinowej kobiet palących**.

Wartości stężeń antyoksydantów były zróżnicowane.

MT zarówno w plazmie i jak i w lizacie tak **we krwi matek jak i krwi pępowinowej** osiągała **najwyższe stężenia** w grupie palących z IUGR.

Aktywność **dysmutazy ponadtlenkowej** w lizacie była **podwyższona** we krwi palących i niepalących z IUGR, **we krwi pępowinowej najwyższą aktywność stwierdzono** u palących. W plazmie aktywność tego enzymu była podwyższona tylko we krwi pępowinowej palących i niepalących z IUGR.

Aktywność **peroksydaza glutationu** oraz **stężenie glutation** były **obniżone** we krwi matek palących i niepalących a najniższe wartości osiągała we krwi pępowinowej palących.

W grupie ciężarnych narażonych na działanie dymu tytoniowego, u których jedyną patologią wikłającą ciążę było wewnątrzmaciczne zahamowanie wzrostu płodu obserwowano **wysoki poziom kadmu** we krwi. Poziom ten rósł w miarę ilości wypalanych papierosów i ściśle

korelował z deficytem masy noworodków. W podobny sposób z niedoborem masy płodów korelował wysoki poziom metalotioneiny i kotyniny.

W grupie badanych palących ciężarnych z IUGR obserwowano **podwyższony** wzrost stężenia MDA, ale też toksycznego ołowiu, **korelujących z wysokością poziomu kotyniny**. Ujemną korelację ze stężeniem kotyniny, odnotowano natomiast w stosunku do antyoksydantów - **glutationu i dysmutazy ponadtlenowej Cu/Zn**.

Metalotioneina osiągała najwyższe stężenia w grupie palących i **najsilniej była skorelowana ze stężeniem kotyniny we krwi matek i pępowinowej**.

Zupełnie odwrotnie zachowywał się **glutation**. **Najniższe** jego stężenie było obserwowane **we krwi kobiet palących z IUGR i ich krwi pępowinowej**, co wiązało się z redukcją potencjału oksydacyjnego i zdolności detoksyfikacyjnej matki poprzez zmniejszoną możliwość eliminacji ksenobiotyków dymu papierosowego w procesie tworzenia kwasów merkapturowych.

Działanie GPx w ciąży nie jest jednostronne i jest ona zaangażowana w wiele cykli metabolicznych o czym pisaliśmy we wstępie. **Pozytywna korelacja stężenia kotyniny** z jego aktywnością w lizacie erytrocytarnym dowodzi zaangażowania tego enzymu w procesy neutralizacji skutków stresu oksydacyjnego wywołanego paleniem papierosów.

Badanie powyższe dowodzi, że palenie papierosów zaburza hemostazę pro/antyoksydacyjną u ciężarnych angażując poszczególne czynniki antyoksydacyjne w różny sposób. Wzmaga aktywność dysmutazy ponadtlenkowej, obniża stężenie glutationu i aktywność peroksydazy glutationu a podwyższa stężenie MT.

Przesunięcia w poziomach składników równowagi proantyoksydacyjnej oraz pierwiastków niezbędnych, prezentowane w pracy, pokazują jak silnym czynnikiem stresu oksydacyjnego jest **palenie papierosów przez kobietę ciężarną**. Dysreguluje prawidłową pracę komórek, powoduje **wzmoczone zapotrzebowanie na substancje odżywcze i minerały**. Podobne obserwacje przytoczyli inni polscy autorzy, którzy zaobserwowali, iż palenie papierosów obniża wartość wskaźnika TRAP (całkowitą aktywność przeciwutleniającą) w osoczu kobiet palących i ich potomstwa.

Na co powoływałam się we wstępie, stopień nasilenia zmian w rozwoju u płodów narażonych na działanie dymu papierosowego zależy również w dużym stopniu od osobniczych genetycznych uwarunkowań matki, kodujących systemy antyoksydacyjne oraz genów odpowiadających za tempo wzrostu płodu.

Nasze badania pozwoliły nam wyróżnić również biochemiczne markery narażenia na dym papierosowy oraz czynniki stresu pro-antyoksydacyjnego, które odzwierciedlały zmiany śródkomórkowe u palących ciężarnych i skorelować je w dalszych badaniach z powszechnie uznanymi markerami dobrostanu płodu, jakimi były przepływy naczyniowe matczyno-płodowe w grupie ciężarnych narażonych na silne działanie dymu papierosowego. **W momencie opracowywania materiału i pisania pracy nie znaleźliśmy pracy, w której ujęto by wszystkie z wymienionych czynników narażenia i balansu pro/antyoksydacyjnych w grupie palących ciężarnych, których cięższe były powikłane wewnątrzmacicznym zahamowanie wzrostu płodu.**

Ad.3.

Ewa Milnerowicz-Nabzdyk, Anna Bizoń: Effect of cigarette smoking on vascular flows in pregnancies complicated by intrauterine growth restriction. *Reprod.Toxicol.* 2014 Vol.50; s.27-35

Dla oceny dobrostanu wewnątrzmacicznego płodu i szacowania ryzyka niedotlenienia płodu w przebiegu IUGR bardzo przydatne są pomiary wewnątrzmacicznych przepływów naczyniowych w tętnicy środkowej mózgu, tętnicy pępowinowej oraz przewodzie żylnym płodu. Matczynym naczyniem, w którym mierzone przepływy są uznanym markerem zagrożenia IUGR, szczególnie w przebiegu nadciśnienia tętniczego indukowanego ciążą jest tętnica maciczna. Z uwagi na fakt, że grupa ciężarnych z IUGR jest bardzo niejednorodna i w zależności od przyczyny zaburzenia postępowanie i rokowanie może być w tej grupie odmienne bardzo istotne jest ustalenie czynnika etiopatogenetycznego.

W pracy poniższej, podobnie jak wcześniej, jako markerami bieżącego narażenia na dym papierosowy posłużyło się stężeniem kotyniny we krwi matek i płodów, dla oceny przewlekłego narażenia posłużył kadm. Antyoksydantami zaangażowanymi w proces detoksykacji produktów palenia papierosów ocenianymi w pracy były metalotioneina i glutation.

Celem pracy była ocena wpływu palenia papierosów mierzonego stężeniem kotyniny i kadmu we krwi matki i płodu na wartości przepływów naczyniowych w tętnicy środkowej mózgu płodu, tętnicy pępowinowej, przewodzie żylnym oraz tętnicach macicznych u matki, jak również ocena zależności pomiędzy parametrami przepływów w tych naczyniach a czynnikami antyoksydacyjnymi metalotioneina i glutationem we krwi matki i płodu.

W badaniach zaobserwowałam w **grupie kontroli** jedynie silną ujemną zależność pomiędzy parametrami pulsacji i oporu mierzonych w tętnicy pępowinowej a percentylem masy. **Wraz ze spadkiem percentyla masy powiększał się opór naczyń i wskaźnik pulsacji** coraz bardziej przewyższając normy dla wieku ciąży. Nie stwierdzono zależności pomiędzy stężeniem kotyniny, kadmu i metalotioneiny a parametrami przepływów naczyniowych, co było związane z brakiem czynnika narażenia - dymu tytoniowego.

Wiele zależności obserwowaliśmy w **grupie płodów ciężarnych narażonych na dym tytoniowy**. W **tętnicy środkowej mózgu** płodu obserwowano silną zależność pomiędzy terminem rozwiązania ciąży a wysokością oporu tego naczynia. **Im dłużej opór ten utrzymywał się wysoki tym później dochodziło do rozwiązania ciąży**.

Parametry przepływów pępowinowych wykazały nieco silniejsze zależności w obrębie jej przyczepu łożyskowego niż w wolnej pętli.

Stwierdzono silną zależność dodatnią pomiędzy parametrami przepływu a szacowaną masą płodów, co świadczy o tym, iż **w miarę wzrostu oporu naczyniowego i wskaźnika skurczowo-rozkurczowego w pępowinie w stosunku do wartości norm dla danego wieku ciąży, uzyskiwana masa płodu była niższa**, co też odzwierciedlają zależności pomiędzy powyższymi parametrami a percentylami masy gdzie niski percentyl korelował z wysokimi wartościami oporu i wskaźnika skurczowo-rozkurczowe.

Niedobór masy u płodów hipotroficznym przekłada się na stopień działania czynnika hamującego wzrost i rozwój płodu. Jak wynika z publikacji, palenie papierosów działa właśnie w ten sposób i istnieje ścisła zależność pomiędzy nasileniem palenia a stopniem niedoboru masy, o czym również wnioskowaliśmy w naszej poprzedniej publikacji, gdzie wraz ze wzrostem stężenia kotyniny we krwi matki deficyt masy się powiększał. W podobny sposób przekłada to się również na **wartości przepływów w pępowinie, które rosną w miarę wzrostu stopnia narażenia na dym papierosowy**.

Stwierdziliśmy **istnienie silnej dodatniej zależności pomiędzy wartościami przepływów a stężeniem kotyniny we krwi matek palących, stężenie kotyniny silnie korelowało ze wzrostem oporu w tętnicy pępowinowej**. Potwierdza to fakt, iż kotynina nie tylko poprzez upośledzanie transportu przezłożyskowego, ale również poprzez zwężanie tętnic pępowinowych - wzrost wskaźników oporu, upośledzanie przepływu - powiększanie różnicy skurczowo-rozkurczowej, **wpływa na zaburzenie rozwoju płodu, hamowanie przyrostu masy płodu**.

Bardzo wysokie wartości współczynnika korelacji pomiędzy wskaźnikiem mózgowo/pępowinowym a stężeniem kotyniny tak we krwi matki, jak i płodu wskazują na istnienie ścisłej zależności pomiędzy ryzykiem niedotlenienia płodu a stopniem narażenia na dym tytoniowy. Wyraźnie zostało to zaznaczone w grupie ciężarnych palących, u których wskaźniki korelacji dla parametru MCA/UA i kotyniny we krwi matki wynosiły $r=-0.87$ PI, $r=-0.86$ A/B, zaś dla kotyniny we krwi dziecka były jeszcze wyższe i wynosiły odpowiednio $r=-0.94$ PI, $r=-0.92$ A/B.

Ciekawe jest, iż zależności pomiędzy stężeniem kotyniny i wskaźnika MCA/UA były istotne w przypadku matki wyłącznie dla parametrów mierzonych w wolnej pętli, zaś dla dziecka tak samo istotne przy pomiarze w wolnej pętli jak i w przyczepie łożyskowym pępowiny (PI MCA/UA wolna pętla $r=-0.94$, PI MCA/UA przyczep łożyskowy $r=-0.93$). Świadczy to o tym, iż najbardziej wymiernym markerem zagrożenia niedotlenieniem dla płodu jest stężenie kotyniny we krwi własnej, natomiast wysokie stężenie kotyniny we krwi matki podlega jeszcze mechanizmom regulatorowym w łożysku, które stanowią barierę dla toksyn krążących we krwi ciężarnej.

Długotrwałe narażenie na dym tytoniowy mierzone stężeniem kadmu przekłada się na pogorszenie przepływów nie tylko w pępowinie i mózgu, ale również w przewodzie żylnym.

W naszych badaniach stężenie kadmu we krwi matki korelowało silnie ze wskaźnikiem MCA/UA dla PI $r=-0.61$, dla A/B $r=-0.43$, ale jeszcze silniejsza była zależność MCA/UA od stężenia kadmu we krwi pępowinowej płodu ($r=-0.94$ PI MCA/UA, $r=-0.92$ A/B MCA/UA). Podobnie jak dla kotyniny zależność ta, również dla kadmu we krwi matki, była istotna statystycznie i silna w odniesieniu do przepływów wyłącznie w wolnej pętli, nie istotna dla przepływów w przyczepie łożyskowym pępowiny. Natomiast w odniesieniu do stężenia kadmu we krwi płodu, również istotna dla przepływów tak w wolnej pętli jak i w przyczepie łożyskowym pępowiny.

Jak można przypuszczać metalotioneina obecna w łożysku w dużym stopniu wychwytuje kadm i neutralizuje jego negatywne działanie, jednakże do pewnego momentu. Jak wiadomo po zużyciu mechanizmów detoksykacyjnych, przy bardzo dużym narażeniu na dym tytoniowy i tym samym stężeniu kadmu, metal ten przenika swobodnie przez barierę łożyskową. Jego wysoki poziom we krwi płodu jest miarą stopnia i czasu narażenia na dym tytoniowy.

Wykazano bardzo silną zależność pomiędzy stężeniem metalotioneiny i wskaźnika mózgowo/pępowinowego tak we krwi matek jak i płodów, tak w wolnej pętli pępowiny jak i w przyczepie łożyskowym, w grupie ciężarnych ze stwierdzanym IUGR w przebiegu palenia papierosów. Można przypuszczać, że w przypadku wyczerpania się mechanizmów ochronnych, co ma miejsce przy

stałym dużym i długotrwałym narażeniu na dym tytoniowy, mierzonym poziomem Cd i kotyniny we krwi, dochodzi do lawinowego spadku poziomu zużytego detoksykanta MT i obniżania się wskaźnika MCA/UA, czyli wzrostu ryzyka niedotlenienia płodu.

Pogarszające się przepływy w przewodzie żylnym, w przypadku współistnienia takich zmian w pozostałych dwóch naczyniach tętnicy pępowinowej i mózgowej mierzone indeksem MCA/UA wskazują na nieuchronną konieczność rozważenia jak najszybszego rozwiązania ciąży.

W pracy obserwowano również istotną statystycznie zależność pomiędzy indeksem pulsacji w przewodzie żylnym a stężeniem kadmu. Wraz ze wzrostem stężenia kadmu rosła różnica w indeksie pulsacji w przewodzie żylnym coraz bardziej przewyższając normy dla wieku ciąży.

Nie stwierdzono zależności pomiędzy parametrami przepływu tętnicy macicznej a stężeniem kotyniny i kadmu. Naczynie to jednak jest lepszym wyznacznikiem zmian naczyniowych w przypadku zaburzeń wzrostu w przebiegu PIH niż palenia papierosów.

Podsumowując wszystkie obserwacje wykazano, że dym tytoniowy wpływa na zahamowanie wzrostu płodu i dalszy jego rozwój w wieloraki sposób, poprzez zaburzenie transportu przezłożyskowego - działanie karboksyhemoglobiny, nikotyny i metali ciężkich, przede wszystkim kadmu, obkurczanie tętnic pępowinowych - kotynina, metabolit nikotyny, co dowiedliśmy w naszej pracy, oraz zaburzenia architektониki pępowiny na co ma prawdopodobnie wpływ również kotynina, poprzez wpływ na czynniki odpowiedzialne za spójność i architekturę kolagenu.

Szczegółowa analiza zależności elementów morfologii pępowiny od parametrów narażenia na dym tytoniowy – kotyniny i kadmu oraz wybranych markerów homeostazy pro-antyoksydacyjnej były celem kolejnej pracy w cyklu.

Ad. 4.

Ewa [Milnerowicz-Nabzdyk](#), Anna [Bizoń](#): How does tobacco smoke influence the morphometry of the fetus and the umbilical cord? - research on pregnant women with intrauterine growth restriction exposed to tobacco smoke. *Reprod.Toxicol.* 2015 Vol.58; s.79-84

Ta praca scala i łączy ze sobą obserwacje ujęte w pracy I.1 i I.2, znajdując zależności pomiędzy parametrami morfotycznymi pępowiny oraz biometrycznymi płodu a wybranymi markerami biochemicznymi narażenia na dym papierosowy oraz parametrami stresu pro-oksydacyjnymi i jest

jednocześnie kontynuacją pracy I.3, gdzie szczególną uwagę skupiono na ocenie dynamiki zmian w przepływach w jednostce maczyno-łożdowej wywołane działaniem dymu papierosowego.

Stwierdzono w grupie kontrolnej bardzo silną zależność pomiędzy percentylem masy a długością odcinka bezskrętnego oraz równie silną zależność pomiędzy polem powierzchni pępowiny a polem powierzchni Galarety Whartona, gdzie wraz z wagą łożdu rosła średnica tętnic pępowinowych - co jest kontynuacją obserwacji zawartych w pracy I. Podsumowując i nawiązując do pierwszej pracy ponownie podkreślono, że: w prawidłowej ciąży wraz ze wzrostem łożdu zwiększa się średnica pępowiny, rosła długość odcinka bezskrętnego, tym samym w pewnym sensie utrzymując gęstość skrętu i wraz ze wzrostem średnicy pępowiny poszerzała się średnica naczyń, co najbardziej było widoczne w stosunku do średnicy tętnic, oraz zwiększała się proporcjonalnie zawartość Galarety Whartona.

Wraz ze wzrostem średnicy pępowiny oraz naczyń w grupie kobiet, nie narażonych na dym tytoniowy, wzrastała zawartość we krwi glutationu, jednego z czynników detoksykacyjnych, natomiast malała zawartość innego, istotnego czynnika detoksykacyjnego, metalotioneiny.

W naszych badaniach, nie stwierdzono natomiast, żadnej istotnej zależności pomiędzy parametrami pępowinowymi a poziomem czynników antyoksydacyjnych glutationu i metalotioneiny w grupie ciężarnych palących, co może wynikać z rozchwiania mechanizmów regulatorowych w grupie z silnym narażeniem na dym papierosowy, jakimi były ciężarne palące prezentujące IUGR u łożdów, bądź niezależności tych parametrów od siebie, bowiem obydwie antyoksydanty są zaangażowane, nie tylko w detoksykację ksenobiotyków dymu papierosowego, ale szereg innych procesów metabolicznych.

Tak w grupie palących ciężarnych, jak i w grupie kontrolnej stwierdzono silną ujemną korelację pomiędzy stężeniem kadmu a średnicą pępowiny. Niezwykle ciekawą obserwacją jest wykrycie w grupie ciężarnych palących równie silnie ujemnej zależności pomiędzy percentylem masy a stężeniem kadmu, co między percentylem masy i stężeniem kotyniny. Co więcej w dużej grupie ciężarnych parametry te były od siebie zależne, ale wyróżniono taką grupę ciężarnych, u których stężenie kadmu było bardzo wysokie, a kotyniny nieporównywalnie niskie, a zależność percentyla masy od stężenia kadmu była tak samo silna jak dla grupy, u której obydwie markery były wysokie. Traktując kotyninę jako wyznacznik bieżącego narażenia na dym tytoniowy a kadm, pierwiastek który ulega kumulacji, eliminowany później z organizmu matki, jako marker długotrwałego narażenia na dym i narażenia w niedalekiej przeszłości, możemy wnioskować, iż równie silnie na masę wpływa palenie papierosów w obecnej ciąży i wpływ ten jest tym silniejszy im intensywność palenia większa, ale

również intensywne palenie przed ciążą, bądź we wcześniejszym okresie ciąży pozostawia po sobie trwały skutek w postaci deficytu masy płodu.

Podobną zależność pomiędzy palącymi i niepalącymi obserwowaliśmy we wcześniejszych, nie ujętych w cyklu pracach, w stosunku do ryzyka przedwczesnego pęknięcia błon płodowych. Palenie papierosów w pierwszym trymestrze ciąży i zaprzestanie palenia w drugim i trzecim nie zmniejsza ryzyka przedwczesnego pęknięcia błon płodowych (PROM). Jedynie zaprzestanie palenia przed ciążą wyrównuje ryzyko PROM do podobnego jak u niepalących.

Najsilniejszy ubytek masy płodów z ciąż obciążonych narażeniem na dym tytoniowy jest obserwowany w niedoborze obwodu brzuszka (AC), typowej cechy dla płodów z wewnątrzmacicznym zahamowaniem wzrostu na tle patologii matczynych. W naszej pracy różnicę w wymiarze tym pomiędzy prawidłowo rozwijającymi się płodami a płodami z IUGR obrazował parametr delta AC. Zarówno dla kadmu, jak i dla kotyniny obserwowano niezwykle silną zależność pomiędzy wartościami delty AC, a stężeniem obydwu markerów narażenia na dym tytoniowy - bezpośredniego bieżącego - kotyniny i kadmu - długotrwałego.

Kadm też był jedynym czynnikiem dymu tytoniowego, który **najsilniej korelował z zahamowaniem przyrostu długości odcinków bezskrętnych**, a tym samym wpływał na wzrost skrętności pępowiny. Metal ten **silnie ujemnie korelował ze średnicą tętnicy, średnicą pępowiny, a dodatkowo z polem powierzchni Galarety Whartona**. Potwierdza to nasze wcześniejsze obserwacje, gdzie stwierdzaliśmy również, iż charakterystyczną cechą pępowin płodów palących ciężarnych była nie tylko duża zawartość Galarety Whartona, ale również jej hiperskrętność. Co więcej, jak wynika z naszych **obserwacji intensywność narażenia na dym papierosowy mierzona stężeniem dwóch markerów narażenia kadmu i kotyniny, idzie w parze ze zwiększaniem się pola powierzchni Galarety**, co potwierdza nasze wcześniejsze obserwacje. Zupełnie inny wzór pępowiny prezentowały pacjentki niepalące z IUGR w przebiegu PIH. Zawartość Galarety Whartona u nich była bardzo mała i towarzyszyła jej bardzo mała średnica pępowiny i naczyń, co obserwowaliśmy również we wcześniejszej naszej pracy.

Drugim pierwiastkiem toksycznym dymu tytoniowego obok kadmu, jest ołów. Jego kumulacja w organizmie ludzkim jest jeszcze bardziej trwała, a mechanizmy detoksykacyjne dużo mniej skuteczne niż dla kadmu. Zaobserwowaliśmy **bardzo silnie ujemną korelację stężenia ołowiu ze średnicą pępowiny i średnicą tętnic pępowinowych**. Można dodać, iż **ujemna zależność stężenia ołowiu i pola powierzchni pępowiny jest nawet silniejsza niż stężenia kadmu i średnicy pępowiny**. To ponownie potwierdza naszą teorię o długotrwałym wpływie palenia papierosów, nawet w przeszłości na przebieg ciąży. Biorąc pod uwagę obserwacje nasze i innych autorów jesteśmy zdania, iż jedynie zaprzestanie palenia w

okresie przedkoncepcyjnym wyrównuje szanse kobiet palących dotychczas, które porzucają nałóg przed ciążą, z niepalącymi na prawidłowy przebieg ciąży. **W momencie pisania pracy nie spotkałam się w literaturze polskiej i światowej z analizą wpływu czynników narażenia dymu papierosowego zarówno na dynamikę przepływów w naczyniach krążenia maczyno-łożowego o czym mowa w pracy 3 jak również morfologię pępowiny co zawarte jest w powyższej pracy 4.**

Ad.5.

Ewa Milnerowicz-Nabzdzyk, Anna Bizoń, Mariusz Zimmer How does tobacco smoke affect fetal growth potential in the first trimester of pregnancy, as measured by volume parameters of the fetus, trophoblast, and gestational sac? *Reprod.Scienc.* 2016 Aug 1. doi: 10.1177/1933719116660845

Celem pracy była ocena wpływu dymu papierosowego, którego stopień narażenia prezentowały biomarkery: kotynina i kadm, na pojemność elementów jaja łożowego: pęcherzyk łożowy, zarodek i trofoblast. Dodatkowo analizowano znaczenie potencjału wzrostowego, jaki łożom przekazali rodzice, poprzez ocenę ich średniego wzrostu i BMI.

W naszych badaniach wykazaliśmy, że pomiary pojemności łożu są bardzo dobrym parametrem opisującym jego rozwój w I trymestrze ciąży i co najmniej tak czułym jak parametr CRL. Dla pozostałych elementów jaja łożowego – trofoblastu i pęcherzyka łożowego – ich rozwój był również skorelowany z wiekiem ciąży i CRL jednak na te dwa elementy wpływ miały również inne czynniki środowiskowe, stąd korelacja ta była słabsza niż pomiędzy pojemnością łożu a wiekiem ciąży. Obserwacje te były charakterystyczne dla całej grupy badanej, ale również dotyczyły każdej z wyróżnionych trzech grup z osobna – palących biernie i czynnie i niepalących.

Jak dotychczas, wiele badań poświęcono ocenie pojemności elementów jaja łożowego w I trymestrze ciąży w aspekcie prognozowania prawidłowej bądź niskiej masy urodzeniowej noworodków, **w żadnej jednakże nie spotkałam się z oceną działania konkretnych czynników toksycznych dymu papierosowego na wolumetrię elementów jaja łożowego.** W pracy Rizzo i wsp. oceniano poszczególne pojemności elementów jaja łożowego w grupach różnego stopnia narażenia na dym papierosowy mierzonego liczbą wypalanych papierosów, jednakże dane oparto wyłącznie na danych z wywiadu.

W naszej pracy, kryteria kwalifikacyjne i zależności pomiędzy parametrami pojemnościowymi a stopniem narażenia oparto o stężenia dwóch markerów narażenia na dym tytoniowy: kotyniny i kadmu we krwi matki, poparte później danymi z wywiadu.

Charakterystycznymi cechami dla grupy kontrolnej był proporcjonalny silnie skorelowany z wiekiem ciąży wzrost pojemności płodu, i najbardziej proporcjonalny do wieku ciąży wzrost pojemności trofoblastu i pęcherzyka ciążowego, w porównaniu do dwóch grup palaczek, choć zależność ta, jak wspomniano wyżej, była słabsza niż pomiędzy wiekiem ciąży i pojemnością płodu. W miarę wzrostu stężenia kotyniny pojemność trofoblastu była mniejsza – zależność ta jednakże była słaba ($r = -0,22$), ale też stężenia kotyniny bardzo niskie w tej grupie badanej.

Obserwowano brak zależności pomiędzy elementami jaja płodowego a średnim wzrostem rodziców oraz brak jakiegokolwiek zależności pomiędzy stężeniem kadmu i wielkością elementów jaja płodowego. Wykazano natomiast zależność stężenia tego metalu od prędkości Tamax w tętnicy macicznej - była tym wyższa im wyższe stężenie pierwiastka.

W grupie biernie palących charakterystyczną cechą była zmniejszająca się pojemność pęcherzyka w miarę wzrostu stężenia tak kotyniny jak i kadmu, zależność wielkości trofoblastu od średniego wzrostu rodziców, oraz obserwowane zmiany w przepływie krwi w tętnicy macicznej w postaci wzrostu prędkości przepływu, spadku oporu i pulsacji wraz ze wzrostem stężenia kotyniny (narażenie bieżące). Przy przewlekłym narażeniu mierzonym stężeniem kadmu obserwowano wzrost oporu i pulsacji w tętnicy macicznej wraz ze wzrostem stężenia metalu.

W grupie palących czynnie stwierdzono, iż w miarę wzrostu stężenia tak kotyniny jak i kadmu pojemność trofoblastu była mniejsza, zależność ta była silna i co więcej w miarę wzrostu obydwu czynników narażenia nasilała się również dysproporcja pomiędzy wielkością zarodka i trofoblastu. Zarodek wydawał się względnie nieproporcjonalnie większy od trofoblastu.

Kolejną cechą charakterystyczną dla tej grupy był pęcherzyk ciążowy nieproporcjonalnie większy od trofoblastu wraz ze wzrostem stężenia tak kotyniny jak i kadmu. Niezależnie od stopnia narażenia na dym papierosowy pojemność zarodka silnie korelowała z wiekiem ciąży. Pozostałe elementy jaja płodowego rosły również, ale wolniej niż w dwóch pozostałych grupach.

Istniała zależność pomiędzy średnim wzrostem rodziców a pojemnością pęcherzyka ciążowego, natomiast nie stwierdzono zależności pomiędzy parametrami przepływu w tętnicy macicznej a stężeniem kotyniny, co było obserwowane w grupie biernych palaczek.

Podsumowując, trofoblast okazał się najczulszym elementem jaja płodowego w stosunku do narażenia, jakim był dym papierosowy. Jego pojemność była zamienienie najmniejsza w grupie palących papierosy, a zależność pomiędzy jego wielkością i intensywnością palenia silna. Silna korelacja była obserwowana zarówno w przypadku narażenia bezpośredniego bieżącego mierzonego stężeniem kotyniny, jak i długofalowego mierzonego stężeniem kadmu.

W grupie palących biernie pojemności trofoblastów były również statystycznie mniejsze od grupy niepalących, jednakże i tak trofoblasty w tej grupie były istotnie większe od trofoblastów palących czynnie, u których były najmniejsze w stosunku do dwóch pozostałych grup.

Przy nieco mniejszym narażeniu na dym papierosowy, co wynika z pomiaru stężeń kotyniny i kadmu, i niebezpiecznym, bo dotyczącym **biernych palaczek**, istniała **silna korelacja wielkości pęcherzyka ze stężeniem tych dwóch markerów narażenia** na dym papierosowy. Co więcej u palących, które nie tylko paliły intensywnie bieżąco, ale również przewlekłe, o czym świadczy stężenie kadmu, również istniała silna zależność pomiędzy stężeniem tego markera a pojemnością pęcherzyka. Tak więc o ile **trofoblast reagował jako pierwszy na wysokie bieżące stężenia dymu papierosowego, o tyle przewlekłe działanie dymu papierosowego** objawiało się najpierw, i już nawet przy biernym narażeniu na dym papierosowy, w **zmniejszonych pojemnościach pęcherzyka**.

W naszej pracy pojemność pęcherzyka zwiększała się wraz z wiekiem ciąży, lecz podobnie jak w przypadku trofoblastu, zależność ta nie była tak silna jak dla pojemności płodu. Zarówno trofoblast jak i pęcherzyk były podatne na działanie dymu papierosowego, zaś **plód rósł wprost proporcjonalny do wieku ciąży i najszybciej ze wszystkich elementów jaja płodowego, niezależnie od innych czynników**. Systematyczność przyrostu elementów płodu w ciążach nie powikłanych patologią prześledzili również inni autorzy, widząc dużą zależność tych parametrów od wieku ciąży.

Jak widać z powyższych obserwacji, narażenie ciężarnej na dym papierosowy znajduje swe odzwierciedlenie w pierwszych zmianach dotyczących pojemności poszczególnych elementów jaja płodowego już w I trymestrze ciąży, a najbardziej jest to widoczne w pojemności trofoblastu u czynnych palaczek.

U palących dochodzi do wyczerpania zasobów ochronnych, o czym wielokrotnie wspomiano w literaturze.

Zaskakującą obserwację przytoczyli polscy autorzy, iż u aktywnych palaczek poziom TRAP był obniżony we wszystkich okresach ciąży, podczas gdy u biernych palaczek - podwyższony, co może wynikać z nieużytych mechanizmów ochronnych w tej grupie badanych.

Równie interesujące jest, że jak, wynika z naszych badań, również mechanizm wazodylacyjny, będącej głównym rezerwuarem krwi dostarczanej do jaja płodowego, tętnicy macicznej, zdaje się działać u biernych palaczek w sposób ochronny bowiem, przy bieżącym narażeniu na dym papierosowy reaguje zwiększeniem prędkości przepływu krwi, zmniejszeniem indeksu pulsacji i oporu w tej tętnicy. Ten mechanizm może przez jakiś czas kompensować niedobory dostarczanego do płodu tlenu oraz substancji odżywczych. **W przypadku długotrwałego narażenia na dym papierosowy** mierzonego stężeniem kadmu **wyduje się być zawodny**, bowiem przy zwiększonej pulsacji dochodzi do zwiększenia oporu naczyń.

W grupie palących brak jest efektu ochronnego opisanego wyżej, ale z drugiej strony brak również zmian, które są obserwowane w późniejszym okresie ciąży tj. wzrostu oporu naczyń i spadku przepływu krwi przy zmniejszonej pulsacji, co opisuje część autorów. Należy jednak w tym miejscu podkreślić, iż w tym okresie ciąży **nie jest jeszcze w pełni wykształcony układ krążenia maciczno-łożyskowego**, który zaczyna w pełni funkcjonować w ok 20 tyg. Silne zaburzenia w unaczynieniu łożyska doprowadzają wówczas do objawów restrykcji wzrostu płodu, czego też w tak wczesnym okresie ciąży nie obserwowaliśmy.

Nie znalazłam pracy, która tak szczegółowo, jak przedstawiono powyżej, analizowałabym wpływ palenia na elementy jaja płodowego w I trymestrze ciąży przy wykorzystaniu techniki Vocal.

WNIOSKI:

Ad. 1.

- **Pępowina u palących ciężarnych, których ciążę są powikłane IUGR jest hiperskrętna, a indeks skrętności jest niezależny od wieku ciąży i zawartości Galarety Whartona**
- **Średnica pępowiny** w tej grupie jest **mniejsza** niż w grupie niepalących, choć większa niż w grupie IUGR w przebiegu PIH, gdzie są również najcieńsze naczynia i najmniejsza zawartość Galarety Whartona.

Charakterystyczną cechą dla grupy palących z IUGR jest również duża zawartość Galarety Whartona w porównaniu do ciężarnych z IUGR idiopatycznym i w przebiegu PIH, czemu towarzyszy mniejsza średnica naczyń niż w grupie niepalących.

Ad. 2.

- W grupie **ciężarnych narażonych na działanie dymu tytoniowego**, u których jedyną patologią wikłającą ciążę było **wewnątrzmaciczne zahamowanie wzrostu płodu** obserwowano **wysoki poziom kadmu, ołowiu, kotyniny, metalotioneiny i MDA** zarówno we krwi matek i płodów.
- **Poziom kadmu, metalotioneiny i kotyniny** rósł w miarę ilości wypalanych papierosów i ściśle korelował z deficytem masy noworodków.
- **Ujemna korelacja ze stężeniem kotyniny, dotyczyła antyoksydantów - glutationu i aktywności dysmutazy ponadtlenkowej Cu/Zn, dodatnia - stężenia metalotioneiny i aktywności peroksydazy glutationu.**
- Te przesunięcia w poziomach składników równowagi proantyoksydacyjnej oraz pierwiastków wskazywały jak silnym czynnikiem stresu jest palenie papierosów przez kobietę ciężarną.

Ad. 3.

- **Nikotyna**, której zawartość pośrednio odzwierciedla stężenie jej dłużej trwałego metabolitu, tj. kotyniny, jest czynnikiem dymu tytoniowego, który **powoduje obkurczanie się tętnic pępowinowych, wzrost ich wskaźnika pulsacji oraz pogłębiania się różnicy przepływu**

skurczowo- rozkurczowego.

- Istnieje ścisła zależność pomiędzy stężeniem kotyniny we krwi matki i krwi płodu a pogarszaniem się wskaźników mózgowo-pępowinowych, wykładników niedotlenienia płodu.
- Istnieje bardzo silna zależność pomiędzy stężeniem kadmu we krwi matki i płodu a pogarszaniem się wskaźników mózgowo-pępowinowych płodu.
- Istnieje zależność pomiędzy wykładnikiem długotrwałego narażenia na dym papierosowy, kadmem, a pogarszaniem się przepływów w przewodzie żylnym, wiążącym się z koniecznością szybszego rozwiązania ciąży.
- Mechanizmy detoksykacyjne dymu tytoniowego mierzone stężeniem metalotioneiny ulegają zużyciu przy długotrwałym i intensywnym narażeniu na dym tytoniowy.

Ad. 4.

- Istotnymi czynnikami dymu tytoniowego wpływającym na masę płodu oraz morfometrię pępowiny jest kadm i nikotyna, mierzona stężeniem jej metabolitu, kotyniny.
- Istnieje silna zależność pomiędzy stężeniem ołowiu i kadmu a parametrami morfometrycznymi pępowiny oraz kadmu i masy płodu, co świadczyć może o równie silnym wpływie na rozwój płodu i popłodu bieżącego narażenia na dym papierosowy, co intensywnego narażenia we wcześniejszym okresie ciąży, nawet w przypadku porzucenia nałogu w późniejszym okresie ciąży.
- Stwierdzono nasilanie się hipotrofii asymetrycznej płodów wraz ze wzrostem narażenia na dym tytoniowy.
- Stwierdzono nasilanie się charakterystycznego wzoru pępowiny - dużej zawartości Galarety Whartona w stosunku do średnicy pępowiny i hiperskrętności w miarę wzrostu intensywności i czasu trwania palenia papierosów.
- Wnioskujemy o przydatności rutynowego badania ultrasonograficznego pępowiny dla oceny intensywności narażenia na dym tytoniowy jako czynnika hamującego wzrost i rozwój płodu.

Ad. 5.

- **Najbardziej wrażliwym** elementem jaja płodowego, **podatnym na czynne działanie dymu papierosowego był trofoblast**. Jego pojemność była tak istotnie mniejsza w tej grupie palących, że zaznaczały się wyraźnie dysproporcje jego wielkości w stosunku do pozostałych elementów jaja płodowego, co wyróżniało tą grupę ciężarnych palących czynnie w stosunku do biernie palących i kontroli.
- **Przy przewlekłym acz mniej intensywnym narażeniu na dym papierosowy** – elementem, który **małał** był **pęcherzyk ciążowy**, co najbardziej było widoczne w grupie biernych palaczek.
- **Płód w I trymestrze ciąży jest niepodatny na zmiany wielkości**. Rósł niezależnie od istnienia czynnika toksycznego jakim był dym tytoniowy.
- **Potencjał wzrostowy rodziców** mierzony ich średnim wzrostem **nie miał żadnego znaczenia dla wielkości płodów**, miał natomiast wpływ na wielkość trofoblastu przy mniejszym narażeniu na dym papierosowy u biernie palących i wielkość pęcherzyka ciążowego u palących czynnie.
- **Masa ciała ciężarnej nie odgrywała żadnej roli** w wielkości elementów jaja płodowego.
- **U biernych palaczek zaobserwowano wczesne mechanizmy kompensacyjne w obrębie tętnic macicznych**. W sposób ochronny, bowiem **przy bieżącym narażeniu na dym papierosowy** mierzony stężeniem kotyniny, **reagowały one zwiększeniem prędkości przepływu krwi i zmniejszeniem indeksu pulsacji i oporu**.
- **Nie obserwowano zależności pomiędzy parametrami przepływu a stężeniem kotyniny i kadmu u palących czynnie** ale prawdą jest, że w **system krążenia maciczno-łożyskowego zaczyna funkcjonować prawidłowo dopiero ok 20 tyg ciąży**.

Niewątpliwie do wielu objawów sonograficznych, obserwowanych w grupie palących ciężarnych, dających miarę stopnia natężenia czynnika toksycznego, jakim jest dym papierosowy, które zaprezentowaliśmy powyżej, warto dołączyć wolumetryczną ocenę elementów jaja płodowego z takimi cechami jak: zmniejszoną pojemność trofoblastu przy intensywnym narażeniu na dym papierosowy i zmniejszoną pojemność pęcherzyka przy długotrwałym narażeniu na dym papierosowy, bez współdziałania restrykcji w wielkości płodu. Cechy te mogą sygnalizować wczesne zmiany będące wynikiem istnienia zwiększonego ryzyka narażenia na działanie toksycznych czynników środowiskowych tj. nikotyna i

metale ciężkie i inne elementy toksyczne dymu papierosowego. Warto też śledzić parametry przepływu w tętnicy macicznej, które mogą mieć swoje zastosowanie nie tylko w prognozowaniu zaburzeń rozwoju płodu w przebiegu PIH, ale dawać miarę działania systemów kompensacyjnych u kobiet ciężarnych palących, choć co do tego markeru dobrostanu płodu należałoby poczynić więcej obserwacji w odniesieniu do zagrożenia toksycznym działaniem dymu papierosowego. Te wczesne sygnały dostępne w badaniach I trymestru, w połączeniu z późniejszymi zmianami sonograficznymi - morfologii płodu oraz zaburzeń w przepływach płodowo – łożyskowych mogą pozwolić na wczesną selekcję ciężarnych z grupy zwiększonego ryzyka zaburzeń rozwoju płodu wywołanego działaniem dymu papierosowego, prowadzących m.in. do takiej patologii jak wewnątrzmaciczne zahamowanie wzrostu płodu.

5. Omówienie pozostałych osiągnięć naukowo - badawczych (artystycznych).

Poza cyklem publikacji, wybranych jako podstawa do ubiegania się o stopień doktora habilitowanego, mój dotychczasowy dorobek naukowy obejmuje:

- 27 publikacji o łącznej wartości **IF 7,638** na które składają się 24 prace oryginalne oraz 3 opisy przypadków (8 opublikowanych przed uzyskaniem stopnia doktora nauk medycznych)
- 29 streszczeń i ustnych prezentacji, z czego 24 z nich prezentowanych na konferencjach i kongresach zagranicznych i 5 na konferencjach i zjazdach polskich.

Szczegółowy wykaz opublikowanych prac naukowych wraz z analizą bibliometryczną dorobku, sporządzoną przez Bibliotekę Główną Wrocławskiego Uniwersytetu Medycznego, zawarto w załączniku 3.

- Sumaryczny *impact factor* za całokształt dorobku naukowego wynosi według listy Journal Citation Reports - **20,991** oraz **307,0** punktów według MNiSW
- Analiza publikacji w bazie:

Web of Science – Science Citation Index-Expanded wykazała 63 cytowań,

Index Hirscha wynosi 4

Główne kierunki pracy badawczej przed uzyskaniem stopnia doktora

Moja działalność naukowo-dydaktyczna, prowadzona w początkowym okresie po ukończeniu studiów i po podjęciu pracy zawodowej skupiła się zasadniczo na dwóch nurtach:

I. Badania nad charakterystyką grupy ciężarnych narażonych na działanie dymu papierosowego w różnych aspektach:

- *charakterystyce typów patologii ciąży jakie spotykane są w grupie ciężarnych palących papierosy*
- *charakterystyce spotykanych patologii u noworodków matek intensywnie palących papierosy*
- *zmian aktywności enzymów zawartych w wodach płodowych w tej grupie ciężarnych*
- *wyróżnienie rodzaju patologii najczęściej spotykanej u ciężarnych palących papierosy*

Tej tematyce w wybranych typach patologii ciąży poświęcone są prace IB.1., IB.2., XB.1, XB.2, X.B3 oraz liczne doniesienia zjazdowe prezentowane na kongresach polskich i zagranicznych.

II. Badania nad przydatnością histeroskopii i histerosalpingografii w diagnostyce niepłodności kobiecej:

Analiza przydatności badania histeroskopowego i histerosalpingograficznego w diagnostyce niepłodności kobiecej.

Ta część pracy badawczej znalazła swoje zwieńczenie w projekcie promotorskim realizowanym z grantu Komitetu Badań Naukowych o tytule: „Ocena przydatności histerosalpingografii i histeroskopii w diagnostyce czynnika macicznego i jajowodowego niepłodności“, którego wyniki zostały zawarte w pracy doktorskiej o tym samym tytule. Grant KBN uzyskał ocenę „znakomity” a praca doktorska *wyróżniona*. Duża część z rezultatów w niej zawartych została opublikowana, po uzyskaniu stopnia doktora, w recenzowanych czasopiśmiech polskich i wygłoszona w formie referatów i doniesień zjazdowych na konferencjach zagranicznych.

Główne kierunki pracy badawczej po uzyskaniu stopnia doktora

Główne kierunki pracy naukowo-dydaktycznej po uzyskaniu stopnia doktora są kontynuacją rozpoczętej pracy badawczej przed uzyskaniem stopnia doktora.

Położnicza część zainteresowań stała się przedmiotem bardziej ukierunkowanych badań nad najczęściej spotykaną patologią ciąży w grupie intensywnie narażonych na działanie dymu papierosowego ciężarnych tj. wewnątrzmacicznym zahamowaniu wzrostu płodu oraz cech charakterystycznych dla tej patologii w tej grupie kobiet, co znalazło swój wyraz w cyklu prac poddanych ocenie.

Drugiemu nurtowi - **Endoskopii ginekologicznej** była poświęcona równie duża liczba prac naukowych i działań dydaktyczno – organizacyjnych, o których mowa poniżej.

Pierwsze prace po uzyskaniu stopnia doktora były publikacjami wyników zawartych w pracy doktorskiej i dotyczyły:

1. ***Przydatności histeroskopii i histerosalpingografii w badaniu wad wrodzonych macicy oraz zmian wewnątrzmacicznych nabytych***

W pracach IB.5, IB.6 i XB.8 : porównano dwie techniki diagnostyczne histeroskopię (HSC) i histerosalpingografię (HSG), wykazano ich dużą przydatność jako technik uzupełniających się w ocenie wad wrodzonych, kształtu i wielkości jamy macicy.

Podkreślono zasadność stosowania obu metod dla zwiększenia wykrywalności patologii jamy macicy, również w zmianach nabytych, ocenie kształtu i wielkości jamy macicy z uwagi na przeciwstawną rolę- badanie statyczne- HSG –obiektywna analiza detali morfologicznych - wielkości, kształtu, lokalizacji poszczególnych elementów narządu rodowego, oraz badanie dynamiczne – HSC obrazujące, nie tylko doskonałej zmiany nabyte, ale również dające dużo informacji o funkcji endometrium, endocervix, ujść macicznych jajowodów, umożliwiające wizualizację przestrzenną i dokładną lokalizację zmian. Podkreślono przewagę histeroskopii w ocenie zmian nabytych.

Analizowano również częstość występowania danych patologii jamy – wrodzonych i nabytych dla oceny zasadności wdrażania obu metod jako pierwszych i uzupełniających się wzajemnie w schemacie postępowania z niepłodną parą.

2. ***Oceny przydatności histeroskopii i histerosalpingografii w diagnostyce czynnika jajowodowego***

Temu zagadnieniu poświęcona była praca XB.5 i XB7 oraz liczne doniesienia zjazdowe.

Wykazano zasadność wykonywania obu suplementarnych metod diagnostycznych histerosalpingografii jako badania służącego ocenie morfologii i drożności jajowodów oraz histeroskopii gazowej jako pośredniej metody oceny funkcji jajowodów poprzez ocenę reaktywności ich ujść macicznych.

Przedstawiono częstość występowania poszczególnych typów patologii jajowodowych w niepłodności pierwotnej i wtórnej kobiecej.

Prace były tym bardziej ciekawe i ważne, że Katedra i Klinika Rozrodczości we Wrocławiu, gdzie były realizowane, była **jednym z pierwszych w Polsce ośrodków w którym przeprowadzano histeroskopia** i który wprowadził bardzo szybko do rutynowego postępowania w patologiach macicy to badanie diagnostyczne, uzyskując w nim duże doświadczenie. Niedługo później wprowadzono również **histeroskopia operacyjną** jako metodę z wyboru w leczeniu zmian jamy macicy. Ośrodek wrocławski był jednym z pierwszych, który je wykonywał a zdecydowanie pierwszy, który wprowadził elektrowaporyzację jako metodę leczenia patologii jamy macicy.

3. *Zastosowanie endoskopii w diagnostyce i leczeniu niepłodności*

a) *- leczenie niepłodności, krwawień macicznych.*

- doskonalenie techniki histeroskopii diagnostycznej – małoinwazyjna, mało bolesna, niski odsetek powikłań.

Temat zastosowania histeroskopii w diagnostyce schorzeń ginekologicznych kontynuowałam dalej i poszerzyłam go o ocenę przydatności histeroskopii diagnostycznej i zabiegowej w leczeniu niepłodności-doniesienia zjazdowe-IX.A.9, IXA.12, IX.A.13.

Zwrócono uwagę na minimalizację nieprzyjemnych doznań podczas badania i zmniejszenie liczby powikłań poprzez wprowadzenie do armamentarium histeroskopii diagnostycznej - minihisteroskopów, co umożliwiło również modyfikację techniki badania. Podobnie jak wcześniej jako jeden z pierwszych ośrodków w Polsce.

Modyfikacją natomiast histeroskopii operacyjnej było poprzedzenie wszystkich histeroskopii zabiegowych histeroskopia diagnostyczną, co wpłynęło niemalże na eliminację perforacji macicy. Przedstawieniu wyników na dużej populacji badanych kobiet posłużyły doniesienia zjazdowe IX.A.19 oraz prezentacje ustne we Włoszech, Bari 2011 oraz Kongresie COGI 2011 IX.A.16

b) *- laparoscopia przezpochwowa „Tranvaginal Endoscopy” (TVE) w diagnostyce niepłodności*

Jako jeden z dwóch pierwszych ośrodków w Polsce wprowadziliśmy do stosowania w diagnostyce niepłodności badanie **przezpochwowej laparoskopii (TVE)**, z mojej inicjatywy.

Pierwsza praca oceniająca przydatność tej metody pochodzi z naszego ośrodka i była realizowana ze środków ministerialnych w ramach projektu „Epidemiologia zagrożeń prokreacyjnych w Polsce – wielośrodkowe prospektywne badania kohortowe”- zadanie „Diagnostyka czynnika macicznego i jajowodowego w niepłodności żeńskiej”-**I.A.1, w której mój wkład był największy, której była pomysłodawcą i autorem korespondencyjnym.**

TVE – jako metoda łącząca zalety małoinwazyjnej laparoskopii diagnostycznej, histeroskopii, oceny drożności jajowodów przy zastosowaniu *dye test'u* i salpingoskopii w grupie pacjentek z niepłodnością idiopatyczną i niskim ryzykiem zrostów przestrzeni rektovaginalnej jest traktowana jako metoda z wyboru i pierwszego rzutu.

Jej minusem, w stosunku do laparoskopii przezbrzuszej, jest brak możliwości oceny przedniej ściany macicy i brak możliwości terapii innych zmian niż delikatne pasmowate zrosty międzyjajowodowe lub drobne ogniska endometriozy na jajnikach. Możliwość, jednakże wykonania jej w znieczuleniu miejscowym, w trybie ambulatoryjnym i szeroki wachlarz diagnostyczny łączący technikę kontrastowania jajowodów z oceną jamy macicy sprawia, że w coraz większej części centrum diagnostyki i leczenia niepłodności w Europie i na świecie jest metodą z wyboru, pierwszego rzutu w dużej grupie pacjentek.

Pracą podsumowującą pogląd na endoskopowe leczenie niepłodności prezentowany w naszym ośrodku jest praca **IB.7**. Omawiane są tam wszystkie techniki endoskopowe stosowane w naszej Klinice.

4. Zastosowanie laparoskopii w leczeniu schorzeń ginekologicznych

Wśród omawianych technik endoskopowych operacyjnych i diagnostycznych, niepodważalną rolę zajmuje laparoscopia. W miarę doskonalenia sposób wizualizacji, możliwości stosowania dużych powiększeń bez utraty jakości obrazowania, wraz z większą znajomością działania stosowanych rodzajów energii, coraz większą ich precyzją, mniejszą inwazyjnością oraz zawodnością, podobnie jak używanych innych narzędzi roboczych i przede wszystkim wraz ze wzrostem świadomości, wiedzy i umiejętności chirurgów endoskopowych rośnie liczba zwolenników laparoskopii.

Ta technika operacyjna staje się wiodącą nie tylko w chirurgii zmian łagodnych w ginekologii, ale również coraz większej liczby nowotworów narządu rodного. W Europie i na świecie jest metodą z wyboru w leczeniu większości zmian łagodnych, ale również raka trzonu, szyjki oraz jajnika w niższych stopniach zaawansowania.

Duża część moich działań naukowo-dydaktycznych poświęcona jest tej metodzie operacyjnej. Doniesienia naukowe: **IX.A.18, IX.A.20, IX.A.21**, prezentacja ustna w Grecji 2014, praca **IB.8**.

Analizowałam w nich na bazie doświadczeń naszego ośrodka:

- jak doświadczenie w przeprowadzaniu tej metody operacyjnej wpływa na liczbę konwersji do laparotomii,
- jaka strategia postępowania wpływa na minimalizację liczby powikłań,
- przedstawiłam dwa ciekawe przypadki zaopatrywane laparoskopowo:
 - a) pacjentki z zagubioną wkładką w jamie brzusznej, gdzie do jej usunięcia w laparoskopii niezbędne było uwolnienie jej ze zrostów z pęcherzem, szycie pęcherza moczowego oraz usunięcie wyrostka robaczkowego;
 - b) oraz przypadek rzadkiego powikłania, które zdażyło nam się jeden raz wśród wszystkich pacjentek poddanych nadpochwowemu usunięciu trzonu macicy – SLH – zagnieżdżenia się i wzrostu mnogich wszczepów w otrzewną ścienną i trzewną jamy brzusznej, resztek materiału po morcelacji 10 cm ogniska adenomiozy, pomimo jak przypuszczaliśmy, dokładnej toalety jamy brzusznej po laparoskopii. Pacjentka ta była poddana drugiej laparoskopii gdzie zmiany te usunięto.

5. Opracowaniu nowatorskiej laparoskopowej metody leczenia zaburzeń statyki u kobiet

Kilkuletni okres obserwacji pacjentek po zabiegach endoskopowych usuwania macicy zaowocowało opracowaniem przeze mnie nowatorskiej metody laparoskopowej podwieszeń kikutów pochwy w przypadkach wypadania narządu rodnego. Metoda pozwala na zaopatrzenie każdego stopnia defektu środkowego oraz mniej nasilonych defektów przedniego i tylnego. W przypadku dużego stopnia defektów przednich i tylnych operacja musi być uzupełniona chociażby plastyką przednią i/lub tylną. Wstępne doniesienie na małej grupie po 3 latach obserwacji zostało opublikowane w pracy IB.8. Dalszy okres obserwacji, jaki minął od czasu publikacji i utrzymujący się dobry efekt leczenia pozwala wierzyć, że metoda jest obiecującą techniką zaopatrywania zaburzeń statyki narządu płciowego, a po pewnej modyfikacji, która jest aktualnie opracowywana, może w zupełności zabezpieczyć 3 rodzaje defektów.

Moje zainteresowanie laparoskopią nie wyrażało się jedynie publikacjami i aktywnością kongresową, ale również uczestnictwem w licznych kursach w czołowych ośrodkach europejskich w IRCadzie w Strasburgu, Rzymie oraz Tubingen ISSA jako uczestnik lub instruktor oraz stażach

indywidualnych w szpitalu uniwersyteckim w Strasburgu pod opieką światowej sławy chirurga Prof. Arnaud Wattiez, gdzie doskonaliłam techniki operacyjne i zdobywałam wiedzę.

W roku 2014 złożyłam Europejski Egzamin Ekspercki *Minimal Invasive Gynaecology Surgeon* przyznawany przez GAESA. Od tego też roku jestem zapraszana przez *European Academy of Gynecological Surgery (EAGS)* jako egzaminator na europejskie egzaminy atestacyjne z laparoskopii i histeroskopii dla ginekologów.

Uczestniczę również w szkoleniach laparoskopowych organizowanych w moim ośrodku.

Wraz z Prof Zimmerem, szefem Kliniki, tworzyłam Dział Diagnostyki Jednego Dnia, gdzie przeprowadzano zabiegi endoskopowe, nad którym objęłam opiekę w Klinice przy ul. Dyrekcyjnej. Wspólnie z Profesorem organizowaliśmy Salę Laparoskopową w nowej Klinice przy ul. Borowskiej.

Pozyskanymi umiejętnościami na stażach i kursach zagranicznych dzieliłam się z kolegami z mojego ośrodka, wdrażając nowe techniki operacyjne i poszerzając armamentarium laparoskopowe, organizując wspólnie salę trenażerową.

W roku 2016 byłam zaproszona na największy europejski kongres laparoskopowy *25th Annual Congress of the European Society for Gynaecological Endoscopy (ESGE)* w Brukseli jako **Moderator** sesji *szkoleniowej*, **Chairman** sesji *Video presentation* oraz **Mentor** na sesjach certyfikacyjnych *European Academy of Gynecological Surgery*.

Aktywnie uczestniczę co roku w spotkaniach młodych laparoskopistów z całego świata "Winners Meeting", gdzie podnoszone są umiejętności i wymieniane doświadczenia z zakresu laparoskopii operacyjnej ze światowej sławy ginekologami i chirurgami specjalizującymi się w chirurgii małoinwazyjnej.

Recenzowałam artykuły w czasopismach

Journal of Obstetrics and Gynecology – 3 recenzje

Uczestnictwo w badaniach naukowych

Wykonawca grantów uczelnianych i ministerialnych:

2000-2001 - wykonawca grantu finansowanego przez Wrocławski Uniwersytet Medyczny pod tytułem: "Środowiskowe marker narażenia kobiet ciężarnych na dym papierosowy"

2001-2002 – wykonawca grantu realizowanego ze środków Polskiego Komitetu Badań Naukowych pod tytułem: "Modyfikacja uproszczonej techniki cięcia cesarskiego"

2002-2004 – wykonawca grantu promotorskiego realizowanego ze środków Polskiego Komitetu Badań Naukowych pt. "Ocena przydatności histerosalpingografii i histeroskopii w diagnostyce czynnika macicznego i jajowodowego niepłodności" – który uzyskał wyróżnienie i ocenę "celujący";

2007 – 2011 – wykonawca grantu własnego realizowanego ze środków Polskiego Komitetu Badań Naukowych pt.: "Epidemiologia zagrożeń prokreacyjnych w Polsce – wielośrodkowe prospektywne badania kohortowe"- zadanie „Diagnostyka czynnika macicznego i jajowodowego w niepłodności żeńskiej”

2006-2010 - wykonawca grantu własnego realizowanego ze środków Polskiego Komitetu Badań Naukowych pt.: "Ocena stanu płodu i funkcji łożyska w ciążach powikłanych IUGR w przebiegu PIH lub palenia papierosów "

Kierownik grantów uczelnianych:

2009 -2011 – kierownik grantu finansowego przez Wrocławski Uniwersytet Medyczny pt.: „Endoskopowe metody niepłodności kobiecej“

2012-2014 – kierownik grantu finansowego przez Wrocławski Uniwersytet Medyczny pt.: „Nowoczesna ginekologia małoinwazyjna“

Odbyte Staże i szkolenia

2012-2015 – 5 tygodni stażu u Prof Arnaud Wattiez w University Hospital of Hautepierre, Centre MedicoChirurgical et Obstetrical w Oddziale Chirurgii Laparoskopowej w IRCAD: 12-16th Nov 2012, 11-12 Mars 2013, 7-11th Oct 2013, 2-6 Fev 2015, 13-24 Avril 2015

2000 -European Dypлом of Surgical Endoscopy in Gynecology - kierownik

Prof. Jan Zieliński M.D., Ph.D. organizowany przez Clermont – Ferrand I Uniwersytet, Oddział Onkologii, Warszawskie Centrum Onkologii, Oddział Onkologii Ginekologicznej Uniwersytetu Medycznego - uczestnik

2005 -"Hot Topics in Fetal Medicine" Prof. Kypros Nicolaides Ph.D. - Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Oddział Położnictwa I Ginekologii we współpracy z The Fetal Medicine Foundation 137,Harley Street, London - uczestnik

2006 - Kardiologia prenatalna dla zaawansowanych - Prof. M. Respondek-Liberska- Sekcja Echokardiografii i Kardiologii Prenatalnej Polskiego Towarzystwa Ultrasonograficznego – ISUOG auspices - uczestnik

2006 - First European Course of Colposcopy - Prof. E. Diakomanolis, Prof. J. Heinrich, Prof. A. Basta - European Federation for Colposcopy and Pathology of LFGT - uczestnik

2009–2010 – 3 dwudniowe kursy „Ginekologiczne zabiegi laparoskopowe“ MEDIM STORZ

Endo – Expert Klinika Ginekologii Onkologicznej w Warszawie - uczestnik

2010 – ESHRE Leuven - Laparoscopy in Reproductive Medicine – Workshop - uczestnik

2010 - "Kurs histeroskopii diagnostycznej i operacyjnej" - Prof. Stefano Bettocchi- MEDIM STORZ Endo-Expert - uczestnik

2011- Morfologiczne Aspekty Diagnostyki Wad Wrodzonych Serca - Prof. J. Szymkiewicz-Dangel - Warszawski Uniwersytet Medyczny Sekcja Ultrasonografii - uczestnik

2012 - Advanced Techniques in Operative Gynecological Endoscopy- Prof. Arnaud Wattiez IRCAD Strasbourg - uczestnik

2013 - A to Z Laparoscopic Suturing R. Campo, S. Gordts, M. Puga, Prof. A. Wattiez

European Academy of Gynaecological Surgery – Leuven - uczestnik

2014 - 4 kursy z Praktycznej Ultrasonografii w Ginekologii i Położnictwie - Prof. M. Pietryga - Sekcja Ultrasonografii Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego - uczestnik

2014 - Current Techniques in the treatment of Severe Endometriosis -Prof. Arnaud Wattiez- IRCAD Strasbourg - uczestnik

2014 - New Insights in Prolaps Surgery Vaginal and Laparoscopic Routes

Prof. Arnaud Wattiez – IRCAD Strasbourg - uczestnik

2014 - Advanced Techniques in Operative Gynecological Endoscopy

Prof. Arnaud Wattiez – IRCAD Strasbourg - instruktor

2015 - Practical Laparoscopic Anatomy -Prof. Arnaud Wattiez – IRCAD Strasbourg - uczestnik

2015- Zawansowany Kurs Laparoskopii w Onkologii - Centrum Onkologii, Uniwersytet Medyczny - uczestnik

2016 - Practical Laparoscopic Anatomy - Prof. Arnaud Wattiez – IRCAD Strasbourg - uczestnik

2016 Advanced Oncology Course in Laparoscopy - Prof. Scambia – Rzym - uczestnik

2016 – Basic and Advanced, Intensive, Hands-on, Cadaveric Course on Laparoscopic Surgical Anatomy Pelvic Surgery (with 3D Technology)” – International School of Surgical Anatomy Tubingen - uczestnik

Członkostwo w Towarzystwach Naukowych

European Society of Gynecological Endoscopists od 2013

American Association of Gynecological Laparoscopists od 2014

Polskie Towarzystwo Ginekologiczne od 2000

Polskie Towarzystwo Ultrasonograficzne od 2001

Działalność dydaktyczna

Od 2000 roku prowadzę zajęcia ze studentami IV, V, VI roku wydziału lekarskiego, V roku wydziału stomatologii, V roku English Division z przedmiotu położnictwo i ginekologia. Prowadzę egzaminy praktyczne dla studentów VI roku z przedmiotu Ginekologia i Położnictwo. Od 2009 roku jestem opiekunem stażystów na stażach podyplomowych oraz studentów w czasie praktyk wakacyjnych.

Od 2013 roku biorę aktywny udział w szkoleniach Europejskiej Akademii Chirurgii Ginekologicznej gdzie są prowadzone szkolenia laparoskopowe i histeroskopowe w europejskim ośrodku szkoleniowym w IRCADzie, Strasburg, Francja.

Od roku 2014 jestem egzaminatorem i ekspertem z ramienia Europejskiej Akademii Chirurgii Ginekologicznej w trakcie certyfikacji GESEA Europejskiego Towarzystwa Chirurgów Ginekologicznych – europejskich egzaminów atestacyjnych dla laparoskopistów i histeroskopistów w ginekologii.

Największe sesje egzaminacyjne odbyły się podczas corocznych kongresów European Society of Gynecological Endoscopy:

2014 - w ramach 23rd Annual Congress of the European Society for Gynaecological Endoscopy (ESGE). Brussels (Belgium), 24th-26th September 2014

2016 - w ramach 25 rd Annual Congress of the European Society for Gynaecological Endoscopy (ESGE). Brussels (Belgium), 2nd-5 th October 2016

Aktywnie uczestniczę w szkoleniach podyplomowych dla lekarzy specjalizujących się w dziedzinie położnictwa i ginekologii prowadzonych w mojej macierzystej jednostce z zakresu ultrasonografii w położnictwie i ginekologii, histeroskopii i laparoskopii, patofizjologii ciąży i porodu, diagnostyki i terapii płodu.

Działalność organizacyjna i popularyzująca naukę

Od 2014 r jestem członkiem organizacji zrzeszającej młodych laparoskopistów biorących udział w corocznych „**Winners Meeting**” organizacji **pod patronatem ESGE i European Academy of Gynecological Surgery**, której przewodniczą Prof. A. Wattiez i R. Campo, w ramach której wymieniane są doświadczenia w laparoskopii i histeroskopii i podnoszone kwalifikacje uczestników przy udziale światowej sławy chirurgów. Biorę w nich udział jak uczestnik, ale również jako członek zespołu organizującego te spotkania.

Autor i współautor **29** doniesień zjazdowych i referatów prezentowanych na kongresach i konferencjach krajowych (**5**) i zagranicznych (**24**).

W latach 2002-2005 -wykłady o tematyce ginekologicznej w ramach Dolnośląskiego Festiwalu Nauki.

Od 2009 wykłady na kursach organizowanych przez II Katedrę i Klinikę Ginekologii i Położnictwa UM we Wrocławiu dla lekarzy specjalizujących się w zakresie położnictwa i ginekologii w zakresie ultrasonografii w ginekologii i położnictwie, diagnostyki i terapii płodu, patofizjologii ciąży i porodu oraz endoskopii ginekologicznej.

W 2016 – wykładowca oraz prowadzący zajęcia praktyczne w ramach szkoleń z Programu „Dolnoślązak ” w zajęciach z zakresu histeroskopii i laparoskopii dla specjalizujących się i specjalistów w zakresie ginekologii i położnictwa.

Uczestnictwo w komitetach naukowych i organizacyjnych zjazdów

Ogólnopolskie Sympozjum Poród końca XX wieku - 2000 rok, Polanica Zdrój – członek komitetu organizacyjnego.

Ogólnopolskie Sympozjum Aktualne Problemy Rozrodczości. 2004 rok, Wrocław – członek komitetu organizacyjnego.

W roku 2016 na najważniejszym wydarzeniu europejskim dla ginekologów specjalizujących się w laparoskopii i histeroskopii 25th Congress of European Society of Gynecological Endoscopists – Bruksela, 2-5.10. 2016:

Moderator sesji dotyczącej technik operacyjnych –

Round Table: „How I dissect and why?” –
Session Date 2.10.2016

Chairman sesji Video Session 5 - Oncology & Technical Innovation.
Session Date: 4.10.2016

Referaty naukowe i prezentacje ustne na konferencjach i posiedzeniach oddziału PTG:

1. Jarosław Pająk, **Ewa Milnerowicz-Nabzdyk**, Joanna Michniewicz, Tomasz Fuchs „Ultrasonograficzna morfometria pępowiny w ciążach fizjologicznych i patologicznych” referat w ramach posiedzenia Polskiego Towarzystwa Ginekologiczne Oddziału Wrocławskiego 10.01.2002
2. **Ewa Milnerowicz-Nabzdyk**, Mariusz Zimmer „Is hysteroscopic examination of tubal ostia valuable in diagnostics of tubal infertility?” referat w ramach „The V the Indian Congress on Gynecological Endoscopy, Infertility & Art. Khajuraho (India)” 25-28.11.2004.
3. Mariusz Zimmer, Kireki Omanwa, Wojciech Kołaczyk, **Ewa Milnerowicz-Nabzdyk**, Michał Pomorski, Artur Klósek, Joanna Tlołka „Przypadek ciąży u pacjentki z wynicowanym pęcherzem moczowym” – referat w ramach posiedzenie Polskiego Towarzystwa Ginekologiczne Oddziału Wrocławskiego - 13.01.2005
4. **Ewa Milnerowicz-Nabzdyk** „Histeroskopowa ocena ujść macicznych jajowodów w czynniku jajowodowym niepłodności „Referat w ramach posiedzenie Polskiego Towarzystwa Ginekologiczne Oddziału Wrocławskiego 9.03.2006.
5. Mariusz Zimmer, **Ewa Milnerowicz-Nabzdyk**, Robert Woytoń, Marcin Zborowski „Is the hysteroscopy necessary procedure before qualification to IVF therapy in patient with sterility?”- prezentacja ustna na kongresie „Congress on Hysteroscopy and Resectoscopy“ w Bari, Włochy 2011
6. M. Zimmer, **E. Milnerowicz-Nabzdyk**, R. Woytoń, M. Pomorski, M. Zborowski „The case of coexisting of uterine septum and endometrial polyps” – ustna prezentacja na kongresie „Congress on Hysteroscopy and Resectoscopy “ w Bari, Włochy 2011
7. **Ewa Milnerowicz-Nabzdyk**, Mariusz Zimmer, Bartosz Małkiewicz, Robert Woytoń, Zofia Borowiec, Piotr Lepka, Barbara Heinrich, Michał Pomorski, Joanna Michniewicz. „Case of lost IUD” 1st International Winners Meeting in Porto Heli, Greece 26-28 czerwiec 2014 – prezentacja przypadku.
8. **Ewa Milnerowicz-Nabzdyk** : "Zakażenia przenoszone drogą płciową u kobiet w ciąży" w ramach sympozjum "Aktualne problemy w ginekologii i położnictwie" - 23.06.2006
9. **Ewa Milnerowicz-Nabzdyk**: "Miejsce laparoskopii we współczesnej ginekologii operacyjnej" - referat z okazji obchodów 10 lecia Akademickiego Szpitala Klinicznego we Wrocławiu - 18.05.2012

WNIOSKI:

Ad. 1.

- **Pępowina u palących ciężarnych, których ciążę są powiklane IUGR jest hiperskrętna, a indeks skrętności jest niezależny od wieku ciąży i zawartości Galarety Whartona**
- **Średnica pępowiny** w tej grupie jest **mniejsza** niż w grupie niepalących, choć większa niż w grupie IUGR w przebiegu PIH, gdzie są również najcieńsze naczynia i najmniejsza zawartość Galarety Whartona.

Charakterystyczną cechą dla grupy palących z IUGR jest również duża zawartość Galarety Whartona w porównaniu do ciężarnych z IUGR idiopatycznym i w przebiegu PIH, czemu towarzyszy mniejsza średnica naczyń niż w grupie niepalących.

Ad. 2.

- W grupie **ciężarnych narażonych na działanie dymu tytoniowego**, u których jedyną patologią wklajającą ciążę było **wewnątrzmaciczne zahamowanie wzrostu płodu** obserwowano **wysoki poziom kadmu, ołowiu, kotyniny, metalotioneiny i MDA** zarówno we krwi matek i płodów.
- **Poziom kadmu, metalotioneiny i kotyniny** rósł w miarę ilości wypalanych papierosów i ściśle korelował z deficytem masy noworodków.
- **Ujemna korelacja ze stężeniem kotyniny, dotyczyła antyoksydantów - glutationu i aktywności dysmutazy ponadtlenkowej Cu/Zn, dodatnia - stężenia metalotioneiny i aktywności peroksydazy glutationu.**
- Te przesunięcia w poziomach składników równowagi proantyoksydacyjnej oraz pierwiastków wskazywały jak silnym czynnikiem stresu jest palenie papierosów przez kobietę ciężarną.

Ad. 3.

- **Nikotyna**, której zawartość pośrednio odzwierciedla stężenie jej dłużej trwałego metabolitu, tj. kotyniny, jest czynnikiem dymu tytoniowego, który **powoduje obkurczanie się tętnic pępowinowych, wzrost ich wskaźnika pulsacji oraz pogłębiania się różnicy przepływu**

10. **Ewa Milnerowicz-Nabzdyk**: "Endoskopia ginekologiczna - laparoscopia, hydrolaparoscopia" - referat w Dolnośląskiej Izbie Lekarskiej - 20.10.2012

Podsumowanie dorobku

Sumaryczny impact factor za wszystkie publikacje	20,991
Liczba punktów MNiSW za wszystkie publikacje	307
Impact factor za cykl prac poddany ocenie	13,353
Liczba punktów MNiSW za cykl prac poddany ocenie	137
Liczba wszystkich prac w cyklu	5
Liczba prac w cyklu gdzie jestem pierwszym autorem	4
Liczba wszystkich prac w cyklu gdzie punktów MNiSW ≥ 25	4
Liczba wszystkich prac	33 (10 prac z IF)
Liczba prac oryginalnych	29 (8 prac z IF)
Opisy przypadków	3 (2 z IF)
Liczba prac oryginalnych gdzie jestem pierwszym autorem	11
Liczba streszczeń zjazdowych – zjazdy zagraniczne	24
Liczba streszczeń zjazdowych – zjazdy polskie	5
Referarty	11
Cytowania wg Web of Science	63
Indeks Hirscha	4

Ewa Milnerowicz-Nabzdyk