



INSTYTUT „CENTRUM ZDROWIA MATKI POLKI”

KLINIKA PERINATOLOGII, POŁOŻNICTWA I GINEKOLOGII

Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Mariusz Grzesiak

ul. Rzgowska 281/289, 93-338 Łódź, tel. 042 / 271 10 61 e-mail: mariusz.grzesiak@iczmp.edu.pl

Łódź, 26.11.2025 r.

Ocena

**osiągnięcia naukowego oraz aktywności naukowej, dydaktycznej i organizacyjnej
doktora n. med. Michała Lipy stanowiących podstawę do ubiegania się
o nadanie stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie
nauk medycznych i nauk o zdrowiu
w dyscyplinie nauki medyczne**

Zgodnie z uchwałą Rady Naukowej Państwowego Instytutu Medycznego Ministerstwa Spraw Wewnętrznych i Administracji o Zdrowiu w Warszawie powołującą mnie na recenzenta w postępowaniu o nadanie doktorowi n. med. Michałowi Lipie stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne, po zapoznaniu się z przedłożoną mi dokumentacją przedstawiam swoją opinię.

Przebieg kariery zawodowej

Dr n. med. Michał Lipa ukończył I Wydział Lekarski Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego w 2014 roku. Od początku swojej działalności klinicznej i dydaktycznej był zatrudniony w I Klinice Położnictwa i Ginekologii WUM pełniąc funkcję młodszego asystenta a następnie adiunkta. W 2018 roku obronił rozprawę doktorską zatytułowaną

„Ocena łożyskowych struktur naczyniowych w zaburzeniach wzrastania wewnątrzmacicznego w ciąży bliźniaczych” przygotowaną pod kierunkiem prof. dr hab. n. med. Doroty Bomby-Opoń, uzyskując tytuł doktora nauk medycznych. Ukończył szkolenia specjalizacyjne w dziedzinie ginekologii i położnictwa oraz perinatologii. Od 2024 roku jest zatrudniony jako adiunkt w Katedrze Zdrowia Prokreacyjnego Państwowego Instytutu Medycznego MSWiA w Warszawie.

Ocena osiągnięcia naukowego

Prezentowane przez Wnioskodawcę osiągnięcie naukowe pt. „Znaczenie anatomicznych i biochemicznych czynników łożyskowych w procesie wzrastania płodu” będące podstawą do ubiegania się w aktualnym postępowaniu o nadanie stopnia doktora habilitowanego stanowi, (zgodnie z art. 219 ust. 1 pkt. 2b ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2021 r. poz. 478 z późn. zm.), cykl sześciu powiązanych tematycznie oryginalnych prac naukowych opublikowanych w recenzowanych czasopismach naukowych.

1. **Lipa M**, Golawski K, Kosinski P, Wielgos M, Bomba-Opon D. *Placenta praevia – does it really affect intrauterine fetal growth?* Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine (ISSN 1476-7058), 2022; 35(20):3898-3902. DOI: 10.1080/14767058.2020.1843152

IF: 1.8 Punktacja MNiSW: 70

2. **Lipa M**, Kosinski P, Stanirowski P, Wielgos M, Bomba-Opon D. *Vascular anastomoses in intrauterine growth in monochorionic twins.* Journal of Perinatal Medicine (ISSN 0300-5577), 2020; 48(6):539-543. DOI: 10.1515/jpm-2020-0028

IF: 1.901 Punktacja MNiSW: 40

3. Dabrowski F, **Lipa M (autor korespondencyjny)**, Bartoszewicz Z, Wielgos M, Bomba-Opon D. *Maternal and neonatal serum expression of the vascular growth factors in hyperglycemia in pregnancy.* Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine (ISSN 1476-7058), 2021; 34(10):1673-1678. DOI:

10.1080/14767058.2019.1639666

IF: 2.323 Punktacja MNiSW: 70 p.

4. Kosinski P, Frühauf A, **Lipa M (autor korespondencyjny)**, Szczepkowska A, Luterek K, Falis M, Plaza O, Walasik I, Wielgos M, Wegrzyn P, Birdir C . *Clinical consequences of maternal serum PAPP-A and free beta hCG levels above 2.0 multiple of median in the first trimester screening*. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology (ISSN 0301-2115), 2023; 282:101-104. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2023.01.016

IF: 2.1 Punktacja MNiSW: 70 p.

5. **Lipa M**, Bomba-Opon D, Lipa J, Bartnik P, Bartoszewicz Z, Wielgos M. *Lipoxin A 4 (LXA 4) as a potential first trimester biochemical marker of intrauterine growth disorders*. Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine (ISSN 1476-7058), 2017; 30(20):2495-2497. DOI: 10.1080/14767058.2016.1254182

IF: 1.493 Punktacja MNiSW: 25 p.

6. **Lipa M**, Bomba-Opoń D, Szymusik I, Kosińska-Kaczyńska K, Brawura-Biskupski-Samaha R, Węgrzyn P, Wielgoś M. *Placental examination with dye injections in post-delivery chorionicity assessment in dichorionic triplet pregnancy*. Ginekologia Polska (ISSN 0017-0011), 2016; 87(2):157-160. DOI: 10.17772/gp/60555

IF: 0.576 Punktacja MNiSW: 15 p.

Łączne dane bibliometryczne wskazanego powyżej osiągnięcia naukowego:

Współczynnik Wpływu (Impact Factor): 10,193

Punktacja MNiSW: 290

W 4 publikacjach zaliczonych do osiągnięcia naukowego Habilitant jest pierwszym autorem, w dwóch autorem korespondencyjnym.

W publikacji „*Placenta praevia – does it really affect intrauterine fetal growth?*” Autor podjął się oceny wpływu łożyska przodującego na rozwój wewnątrzmaciczny płodu. Dotychczasowa literatura przedstawia niejednoznaczne wnioski, wskazując potencjalnie zwiększone ryzyko występowania ograniczenia wzrastania płodu u pacjentek z tą patologią.

Badanie kliniczno-kontrolne obejmowało analizę przebiegu 56 ciąż pojedynczych z rozpoznaniem łożyska przodującego oraz 124 przypadków kontrolnych zakończonych cięciem cesarskim między 35. a 37. tygodniem ciąży. Kluczowym elementem procedury

była pilotażowa analiza umożliwiająca odpowiednią charakterystykę i dobór grup porównawczych z uwzględnieniem czynników mogących wpływać na wzrastanie płodu. Ciężę mnogie oraz przypadki wczesnego ograniczenia wzrastania płodu zostały wykluczone z analizy.

W grupie z łożyskiem przodującym odnotowano wyższą medianę wieku matki, większy udział wieloródek oraz częstsze występowanie ciąż po zapłodnieniu in vitro w porównaniu do grupy kontrolnej. Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w parametrach noworodkowych, takich jak masa urodzeniowa czy długość ciała między analizowanymi grupami. Odsetki noworodków poniżej 10 centyla i powyżej 90 centyla masy urodzeniowej również nie wykazały znaczących różnic. Dodatkowa analiza podgrup ze względu na rodność nie ujawniła istotnych odchyleń wśród pierwiastek ani wieloródek. Uzyskane wyniki jednoznacznie wskazują, iż łożysko przodujące nie jest niezależnym czynnikiem ryzyka zaburzeń wzrastania wewnątrzmacicznego płodu. Wcześniejsze doniesienia o związku tej patologii z obniżoną masą urodzeniową prawdopodobnie wynikają z błędów metodologicznych, szczególnie nieuwzględnienia wieku ciążowego podczas porodu. Niższa masa urodzeniowa obserwowana w innych badaniach przede wszystkim wiąże się z częstszymi porodami przedwczesnymi, a nie z pierwotnymi zaburzeniami wzrastania. Wyniki niniejszego badania mają istotne implikacje praktyczne – wykonywanie dodatkowych badań ultrasonograficznych celem oceny wzrastania płodu u kobiet z łożyskiem przodującym nie jest zasadne wyłącznie ze względu na nieprawidłową lokalizację łożyska. Nadzór prenatalny powinien koncentrować się na monitorowaniu ryzyka krwawień oraz powikłań związanych z implantacją łożyska, nie zaś na rutynowej ocenie wzrastania płodu.

Celem badania, którego wyniki opublikowano w pracy” *Vascular anastomoses in intrauterine growth in monochorionic twins*” była ocena wpływu anastomoz naczyńowych łożyska na wzrastanie wewnątrzmaciczne bliźniąt w ciążach jednokosmówkowych dwuowodniowych, ze szczególnym uwzględnieniem analizy liczby, typu oraz lokalizacji połączeń naczyńowych i ich związku z podziałem terytorium łożyskowego.

Przeprowadzono prospektywne badanie obejmujące 53 łożyska z ciąż bliźniaczych jednokosmówkowych dwuowodniowych. Kryteria wykluczenia obejmowały przypadki

TTTS po laseroterapii, zespół TRAP, obumarcie wewnątrzmaciczne oraz preparaty niewystarczającej jakości. Zastosowano poporodową technikę barwienia naczyń (dye injection technique) z oznaczeniem pępowin klemami naczyniowymi. Po katetyzacji naczyń pępowinowych podawano barwniki (niebieski i zielony do tętnic, żółty i czerwony do żył), umożliwiając precyzyjną wizualizację terytoriów łożyskowych oraz anastomoz naczyniowych. Analiza cyfrowa objęła ocenę liczby i typów anastomoz (AA - tętniczo-tętnicze, VV - żylna-żylna, AV - tętniczo-żylna) oraz podziału terytorium łożyskowego. Uzyskane dane korelowano z parametrami perinatalnymi.

Średni wiek matek wynosił $31,18 \pm 0,63$ lat, a odsetek ciąż uzyskanych metodą IVF sięgał 5,8%. Mediana wieku ciążowego w momencie porodu wyniosła 34+0 tygodni. Porody przedwczesne przed 34+0 tygodniem występowały w 35,8% przypadków; między 34+0 a 36+6 tygodniem – w 49,1%; a porody terminowe (>37 tygodni) stanowiły 15,1%. Odsetek cięć cesarskich wynosił 90,6%. Anastomozy naczyniowe stwierdzono w 47 spośród 53 przypadków (88,7%), przy medianie liczby anastomoz równej 6. Najczęściej obserwowano anastomozy AV (75,5%), następnie AA (71,1%) oraz najrzadziej VV (26,4%). W grupie bez wykrytych połączeń naczyniowych zaobserwowano istotnie większą różnicę mas urodzeniowych (382,0 g vs 22 g; $p=0,03$) oraz większą dysproporcję (49,14% vs 16,02%; $p=0,03$) w porównaniu z grupą posiadającą anastomozy. Nie stwierdzono różnic dotyczących wieku ciążowego, masy urodzeniowej ani podziału terytorium łożyskowego pomiędzy tymi grupami.

W podgrupie z obecnością anastomoz AA wykazano istotnie większą dysproporcję w podziale terytorium łożyskowego (38,24% vs 29,84%; $p=0,04$). Pomimo znacznej nierównomierności podziału powierzchni łożyska, nie odnotowano istotnych różnic zarówno w różnicy mas urodzeniowych (174,78 g vs 21,10 g; $p=0,31$), jak i dysproporcji (30,44% vs 15,81%; $p=0,31$). Nie wykazano istotnego wpływu obecności anastomoz VV na analizowane parametry perinatalne oraz łożyskowe.

Stwierdzono, iż obecność połączeń naczyniowych odgrywa kluczową rolę w regulacji wzrastania wewnątrzmacicznego bliźniąt jednokosmówkowych istotnie ograniczając dysproporcje mas urodzeniowych i pełniąc funkcję kompensacyjną. Anastomozy AA poprzez dwukierunkowy przepływ skutecznie niwelują konsekwencje nierównomiernego podziału powierzchni łożyskowej, wyrównując parametry wzrastania nawet przy znaczących dysharmonijnych podziałach. Wyniki badania wskazują

na dualistyczny charakter anastomoz – mogą one prowadzić do ciężkich powikłań (TTTS, TAPS, TRAP), lecz w warunkach fizjologicznych zapewniają prawidłową regulację przetoczenia krwi i chronią przed zaburzeniami wzrastania. Zrozumienie mechanizmów funkcjonowania anastomoz jest fundamentalne dla optymalizacji opieki prenatalnej, kwalifikacji do interwencji wewnątrzmacicznych oraz interpretacji wyników badań ultrasonograficznych w ciążach jednokosmówkowych.

Hiperglikemia w ciąży dotyczy 8-17% ciąż i negatywnie wpływa na tkanki matczyne i płodowe, prowadząc do niekorzystnych wyników perinatologicznych. Naczyniowe czynniki wzrostu, szczególnie we wczesnej fazie ciąży, odgrywają kluczową rolę w regulacji przebiegu ciąży, a ich ekspresja może ulegać zmianie u pacjentek z zaburzeniami metabolizmu węglowodanów. W publikacji „*Maternal and neonatal serum expression of the vascular growth factors in hyperglycemia in pregnancy*” Wnioskodawca wraz ze Współpracownikami dokonał porównania stężeń naczyniowych czynników wzrostu (PlGF, VEGF, THBS-2, Ang-2) w surowicy matek i krwi pępowinowej między ciążami prawidłowymi a powikłanymi hiperglikemią. Prospektywne badanie objęło 55 pacjentek poddanych planowemu cięciu cesarskiemu: 40 bez hiperglikemii (non-HIP) i 15 z hiperglikemią ciążarnej (HIP), w tym 9 przypadków GDM G1, 2 GDM G2 i 4 cukrzycy przedciężowej. Podczas zabiegu pobrano próbki krwi matczynej i pępowinowej i oznaczono stężenia czynników wzrostu.

Nie stwierdzono istotnych różnic między grupami w charakterystyce matczynej (wiek, BMI, wieloródkowość) ani parametrach noworodkowych (masa urodzeniowa: średnio 64,5 vs 51,8 centyla; $p > 0,05$). Stężenia wszystkich badanych czynników w surowicy matek i noworodków były podobne między grupami non-HIP i HIP. Wykazano natomiast istotne różnice między stężeniami matczynymi i płodowymi w obu grupach: dla VEGF ($p = 0,028$ i $p = 0,0001$), THBS-2 ($p = 0,013$ i $p = 0,0014$) oraz Ang-2 ($p = 0,035$ i $p = 0,048$) odpowiednio w grupach HIP i non-HIP. Jedynie PlGF nie wykazywał różnic między stężeniami matczynymi i płodowymi. Brak istotnych różnic w stężeniach naczyniowych czynników wzrostu między ciążami prawidłowymi a powikłanymi hiperglikemią wskazuje, że właściwa kontrola glikemii, uzyskana dzięki starannemu nadzorowi prenatalnemu, może prowadzić do prawidłowej angio- i waskulogenezy oraz dobrych wyników ciążowych. Odpowiednie postępowanie terapeutyczne (dieta lub insulinoterapia)

obniżające poziom glukozy może redukować dysfunkcję śródbłonna w układzie naczyniowym oraz hipoksemiczny wpływ hiperglikemii na komórki śródbłonna.

Istotne różnice między stężeniami matczynymi i płodowymi większości badanych czynników (VEGF, THBS-2, Ang-2) obecne w obu grupach sugerują, że przy właściwym leczeniu cukrzycy ciążowej nie dochodzi do zaburzenia rozwoju łożyska. Szczególnie interesująca jest obserwacja dotycząca Ang-2, którego znacząco wyższe stężenia u noworodków (przekraczające 4 ng/ml) mogą być kluczem do zrozumienia patogenezy zespołu zaburzeń oddechowych, który częściej występuje nawet u terminowych noworodków matek z cukrzycą. Pomimo właściwego nadzoru prenatalnego i redukcji skutków cukrzycy ciążowej, kobiety i ich potomstwo pozostają w grupie zwiększonego ryzyka rozwoju zespołu metabolicznego, cukrzycy lub chorób sercowo-naczyniowych w przyszłości, co czyni dalsze badania w tym zakresie koniecznością naukową.

W publikacji „*Clinical consequences of maternal serum PAPP-A and free beta hCG levels above 2.0 multiple of median in the first trimester screening*” podjęto zagadnienie określenia częstości występowania i konsekwencji klinicznych ekstremalnie wysokich stężeń ($\geq 2,0$ MoM) białka PAPP-A i wolnej podjednostki beta-hCG w surowicy matek w pierwszym trymestrze ciąży. Przeprowadzono wieloośrodkowe, retrospektywne badanie przeprowadzone w trzech ośrodkach (dwa w Warszawie, jeden w Dreźnie) obejmujące 8591 kolejnych pacjentek w ciążach pojedynczych między 11+0 a 13+6 tygodniem. Do analizy włączono 612 przypadków z stężeniami PAPP-A i/lub wolnej β -hCG $\geq 2,0$ MoM. Wykluczono ciążę mnogie oraz przypadki z aberracjami chromosomowymi lub anatomicznymi. Wartości MoM korygowano dla masy ciała, palenia, pochodzenia etnicznego i innych zmiennych. Grupę kontrolną ($n=600$) stanowiły ciężarne z prawidłowymi stężeniami obu markerów (1,0 MoM, zakres 0,95-1,5 MoM), dopasowane pod względem wieku i rodności. Grupę badaną podzielono na trzy podgrupy: PAPP-A $\geq 2,0$ MoM i wolna β -hCG $< 2,0$ MoM ($n=297$; 48,5%); wolna β -hCG $\geq 2,0$ MoM i PAPP-A $< 2,0$ MoM ($n=233$; 38,1%) oraz oba stężenia PAPP-A i wolna β -hCG $\geq 2,0$ MoM ($n=82$; 13,4%). Najwyższe stężenia wyniosły: PAPP-A 19,2 MoM i wolna β -hCG 16,3 MoM. Średni wiek matek wynosił 32,0 lata (zakres 25-46), średnia masa ciała 63,5 kg. Pierwiastki stanowiły 58,5%, a wieloródki 41,5% grupy. Nie stwierdzono istotnych różnic między grupami badanymi a kontrolną w charakterystyce matczynej (wiek, przezierność karku, masa

ciała) ani wynikach noworodkowych. Średni wiek ciążowy w chwili porodu wynosił 38,9 tygodnia, średnia masa urodzeniowa 3417 g. Odsetek cięć cesarskich był podobny we wszystkich grupach (33,3-38,4%). Zaobserwowano nieznacznie wyższą (lecz nieistotną statystycznie) częstość wywiadu niskiej masy urodzeniowej w grupie z obydwooma markerami $>2,0$ MoM (8,3%). Najwyższa częstość nadciśnienia przedciążowego w wywiadzie występowała w grupie z β -hCG $>2,0$ i PAPP-A $<2,0$ (16,5%; $p=0,003$). Cięża po IVF stanowiły 11,7% w tej samej grupie ($p<0,001$). Palenie tytoniu było częstsze w grupie z obydwooma markerami $>2,0$ MoM (9,7%; $p=0,045$). Nie wykazano zwiększonej częstości powikłań ciążowych w żadnej z grup badanych w porównaniu z kontrolą w zakresie nadciśnienia indukowanego ciążą (4,1-8,0% vs 4,2%), krwawienia (0,6-2,8% vs 1,5%), przedwczesnego oddzielenia łożyska (0-0,4% vs 0%).

Badanie wykazało, że ekstremalnie wysokie stężenia PAPP-A i/lub wolnej β -hCG w pierwszym trymestrze przy prawidłowych wynikach ultrasonograficznych nie zwiększają ryzyka powikłań ciążowych. Wyniki ciąży u kobiet z prawidłowymi wynikami badania ultrasonograficznego i wysokimi stężeniami markerów biochemicznych są dobre. PAPP-A jako proteaza białek wiążących insulinopodobny czynnik wzrostu (IGF) odgrywa rolę w regulacji wzrastania płodu poprzez kontrolę wychwytu glukozy i aminokwasów. Teoretycznie wysokie stężenia PAPP-A mogłyby prowadzić do makrosomii poprzez zwiększenie poziomu wolnego IGF, jednak nie potwierdzono tego w badaniu. Wyniki te są zgodne z wcześniejszymi publikacjami, w tym badaniem Cuckle i współpracowników dotyczącym pacjentek z PAPP-A $>5,0$ MoM, które wykazało brak zwiększonego ryzyka niekorzystnych wyników ciąży. Rozwój i funkcja łożyska odzwierciedlone w niskich stężeniach markerów biochemicznych w pierwszym trymestrze wpływają na rozwój nadciśnienia ciążowego, preeklampsji i niskiej masy urodzeniowej, natomiast ekstremalnie wysokie wartości PAPP-A i wolnej β -hCG prawdopodobnie odzwierciedlają prawidłową funkcję łożyska, a zmienione stężenia są regulowane przez mechanizmy syntezy lub sekrecji, które nie są niebezpieczne dla ciąży przy braku nieprawidłowości w badaniu ultrasonograficznym. Autorzy podkreślają, że w przypadkach prawidłowego badania ultrasonograficznego i izolowanych wysokich (nawet ekstremalnych) stężeń markerów biochemicznych poradnictwo dla pacjentek powinno być uspokajające i optymistyczne.

W kolejnej publikacji dr n. med. Michał Lipa wraz z zespołem podjął temat oceny stężenia lipoksyny A4 (LXA4) w surowicy krwi kobiet w pierwszym trymestrze ciąży jako potencjalnego markera biochemicznego zaburzeń wzrastania wewnątrzmacicznego płodu.

Badanie kliniczno-kontrolne zostało przeprowadzone w I Klinice Położnictwa i Ginekologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego. Pobrania próbek krwi dokonano u 185 kobiet ciężarnych z ciążą pojedynczą pomiędzy 11+0 a 13+6 tygodniem ciąży (długość CRL: 45-84 mm). Po odwirowaniu próbki surowicę przechowywano w temperaturze -80°C do czasu analizy biochemicznej. Badaną populację podzielono na trzy podgrupy według masy urodzeniowej wyrażonej w centylach skorygowanych dla wieku ciążowego:

- Grupa SGA (small for gestational age): 19 noworodków ≤ 10 . centyla,
- Grupa AGA (appropriate for gestational age): 134 noworodki 11–89. centyla,
- Grupa LGA (large for gestational age): 32 noworodki ≥ 90 . centyla.

Stężenie LXA4 wyznaczano metodą immunoenzymatyczną ELISA. Analiza danych wykazała istotnie wyższą wieloródkowość w grupie LGA względem SGA i AGA ($1,22 \pm 1,41$ vs $0,37 \pm 0,76$; $p=0,013$ oraz $1,22 \pm 1,41$ vs $0,49 \pm 0,66$; $p=0,010$). Nadciśnienie indukowane ciążą występowało częściej w grupie SGA niż AGA (15,79% vs 2,23%; $p=0,029$).

Modele regresji logistycznej potwierdziły, że zarówno wyższa rodność ($aOR=2,460$; $95\%CI=1,461-4,140$; $p<0,001$), jak i niższe stężenie LXA4 ($aOR=0,983$; $95\%CI=0,969-0,998$; $p=0,023$) wiążą się ze zwiększonym ryzykiem nadmiernego wzrastania płodu. Ocenione wartości LXA4 były obniżone w grupach z zaburzeniami wzrastania — SGA: $68,91 \pm 33,72$ pg/ml i LGA: $68,30 \pm 23,49$ pg/ml — w porównaniu do grupy kontrolnej AGA: $102,13 \pm 121,90$ pg/ml. Analiza porównawcza wykazała istotną różnicę między grupami LGA i AGA ($p=0,037$), trend bliski istotności między SGA i AGA ($p=0,077$) oraz brak różnic pomiędzy SGA i LGA.

Jest to pierwsze badanie, które w dostępnej literaturze wskazuje na potencjalne zastosowanie LXA4 jako wczesnego markera biochemicznego zaburzeń wzrastania wewnątrzmacicznego. Kluczowym wnioskiem jest obserwacja, iż stężenia LXA4 w pierwszym trymestrze są obniżone zarówno u płodów hipotroficzych (SGA), jak i hipertroficzych (LGA) w porównaniu z grupą kontrolną (AGA).

Obserwacja obniżonych stężeń LXA4 w przypadku obu typów zaburzeń wzrastania sugeruje, że niedostateczna ekspresja tego mediatora może zaburzać proces

łożyskowania, prowadząc do odchyżeń w przebiegu wzrastania wewnątrzmacicznego zarówno w kierunku niedoboru, jak i nadmiaru masy płodu. Wyniki wskazują, że zarówno ograniczenie, jak i nadmierne wzrastanie płodu mogą być związane z nieprawidłową odpowiedzią zapalną wynikającą z zachwiania równowagi reakcji pro- i przeciwzapalnych.

Istotnym aspektem jest potencjalna interakcja między stosowaniem kwasu acetylosalicylowego (ASA) a metabolizmem lipoksyn. ASA pobudza syntezę epimerycznych form lipoksyn (ATL – aspirin-triggered lipoxins) o silniejszym i dłuższym działaniu biologicznym. Podawanie niskich dawek ASA przed 16 tygodniem ciąży pozwala uzyskać 89% redukcję częstości wczesnej preeklampsji, podczas gdy późniejsze rozpoczęcie terapii nie wpływa na ryzyko. Wskazuje to, że korzystny efekt ASA na implantację może wynikać z modulacji metabolizmu lipoksyn i wpływu na tworzenie płyty kosmkowej.

Prezentowane wyniki otwierają nowe możliwości w obszarze wczesnej diagnostyki zaburzeń wzrastania płodu. Obecnie dostępne metody przesiewowe uwzględniające charakterystykę matczyną, badanie dopplerowskie tętnic macicznych oraz czynniki angiogenne pozwalają na wykrycie ok. 55,5% przypadków przedwczesnej SGA i 44,3% terminowych SGA przy 10% odsetku wyników fałszywie dodatnich. Wczesna detekcja makrosomii pozostaje jeszcze trudniejsza — metody oparte na charakterystyce matczynej wykrywają jedynie około 33% przypadków (przy 10% FPR).

Włączenie oznaczenia stężenia LXA4 do panelu badań przesiewowych pierwszego trymestru mogłoby potencjalnie poprawić czułość detekcji ciąż wysokiego ryzyka zaburzeń wzrastania płodu. Konieczne są jednak dalsze badania obejmujące większe populacje pacjentek oraz szczegółowa analiza powiązanych szlaków biochemicznych, aby w pełni zrozumieć rolę lipoksyn w przebiegu ciąży oraz mechanizmy prowadzące do zaburzeń wzrastania.

W publikacji „*Placental examination with dye injections in post-delivery chorionicity assessment in dichorionic triplet pregnancy*” przedstawiono przypadek 24-letniej pierwsiastki w spontanicznej ciąży trojacznej dwukosmówkowej trójowodniowej, u której diagnostyka prenatalna nie potwierdziła jednoznacznie kosmówkowości. Cięcie cesarskie wykonano w 33. tygodniu ciąży z powodu zaburzeń przepływu krwi u płodów

w badaniu dopplerowskim. Urodziły się trzy wcześniaki żeńskie o masach: 1380 g, 1670 g i 1210 g. Podczas zabiegu pępowiny oznaczono klemami, a łożyska zebrano do analizy z użyciem techniki iniekcji barwnikowych. Badanie poporodowe potwierdziło ciążę dwukosmówkową trójowodniową (masa łożysk 940 g). W parze jednokosmówkowej (trojaki I i III) stwierdzono: podział terytorium łożyskowego 49,7% vs 50,3%, rozbieżność masy urodzeniowej 13,7% oraz obecność anastomoz (1 AA, 9 AV, 2 VV). Parametry hematologiczne różniły się znacząco: HGB 18,7 vs 33,9 g/dl, HCT 54,3% vs 82,7%. Ultrasonograficzna ocena kosmówkowości w ciążach trojaczych jest znacznie bardziej złożona niż w bliźniaczych. Optymalne okno diagnostyczne przypada na 8-10 tydzień ciąży, gdy objawy "lambda" i "tau" mają najwyższą czułość i swoistość. Po zakończeniu pierwszego trymestru wartość diagnostyczna tych objawów spada znacząco, a w przypadkach fuzji łożysk ocena staje się bardzo trudna lub niemożliwa. W sytuacjach, gdy pacjentka zgłasza się po pierwszym trymestrze lub gdy nie ma dostępu do wczesnej diagnostyki w ośrodkach referencyjnych, poporodowa ocena z użyciem techniki barwienia może być jedyną metodą pozwalającą na definitywne określenie kosmówkowości. Informacje uzyskane z poporodowej analizy łożyska mają wartość nie tylko retrospektywną, ale również prospektywną. Pozwalają na weryfikację diagnoz prenatalnych i ocenę skuteczności metod ultrasonograficznych stosowanych w danym ośrodku. Umożliwiają identyfikację przypadków, w których diagnostyka prenatalna była nieprawidłowa lub niepełna, co może prowadzić do modyfikacji protokołów diagnostycznych. Ponadto, szczegółowa dokumentacja struktury naczyniowej łożyska może być wykorzystana w celach dydaktycznych i badawczych, przyczyniając się do lepszego zrozumienia patofizjologii ciąż mnogich.

Wnioski

Wartość naukowa przedstawionego cyklu publikacji wynika z zastosowania metodologii łączącej zaawansowane techniki diagnostyczne z kompleksową analizą kliniczną i biochemiczną. Badania kwestionują ugruntowane paradygmaty dotyczące wpływu lokalizacji łożyska na wzrastanie płodu oraz dostarczają nowych dowodów na mechanizmy kompensacyjne w ciążach mnogich, co stanowi istotny postęp w zrozumieniu patofizjologii powikłań ciążowych. Identyfikacja lipoksyny A4 jako potencjalnego biomarkera otwiera nowy kierunek badań nad zaburzeniami implantacji

i może przyczynić się do rozwoju bardziej czułych metod screeningowych pierwszego trymestru. Wyniki dotyczące wysokich stężeń markerów biochemicznych oraz prawidłowej kontroli metabolicznej w hiperglikemii dostarczają solidnych podstaw do modyfikacji wytycznych klinicznych i redukcji nieuzasadnionej medykalizacji ciąży. Opracowane metody oceny struktury naczyniowej łożyska stanowią wartościowe narzędzie badawcze umożliwiające retrospektywną weryfikację diagnoz prenatalnych oraz pogłębioną analizę mechanizmów powikłań w ciążach mnogich.

Przedstawiony do recenzji cykl publikacji jest nie tylko teoretycznym, ale również znaczącym, praktycznym klinicznie osiągnięciem naukowym, mającym istotne znaczenie dla dalszych badań.

Analiza aktywności naukowej realizowanej w wielu instytucjach, dydaktycznej, organizacyjnej i popularyzującej naukę

Dorobek naukowy dr n. med. Michała Lipy powstały po uzyskaniu stopnia doktora (PhD), niewłączony do osiągnięć, o których mowa w art. 219 ust.1 pkt. 2 Ustawy Prawo o Szkolnictwie Wyższym i Nauce z dnia 20 lipca 2018 roku (Dz. U. z 2021 r. poz. 478 z późn. zm.) obejmuje pełnotekstowe publikacje naukowe oryginalne i poglądowe, rozdziały w monografiach, streszczenia i postery w czasopismach posiadających IF. Zgodnie załączoną analizą bibliometryczną Habilitant jest współautorem publikacji naukowych w języku angielskim i polskim o łącznej punktacji **IF 112,678** (po wyłączeniu cyklu publikacji stanowiących dokonanie naukowe **IF 102,485**), wg **MNiSW 3305** (po wyłączeniu cyklu publikacji stanowiących dokonanie naukowe **3015**).

Liczba cytowań ogółem wg. Web of Science All Databases **356** (**315** bez autocytowań), a wg bazy Scopus – **399** (**362** bez autocytowań).

Wartość indeksu Hirscha dla całego dorobku wynosi **11** wg. Web of Science All Databases, a wg. bazy Scopus – **12**.

Dorobek naukowy przedstawiony przez Kandydata do habilitacji jest rezultatem konsekwentnie realizowanej oraz spójnej działalności badawczej. Opublikowane prace, obejmujące szerokie spektrum kluczowych zagadnień współczesnej perinatologii, potwierdzają wysokie kompetencje Kandydata w zakresie prowadzenia prac naukowych.

Znacząca liczba tych publikacji powstała dzięki współpracy między jednostkami akademickimi. Należy podkreślić, że rezultaty przeprowadzonych badań zostały pozytywnie ocenione i opublikowane w międzynarodowych recenzowanych czasopismach medycznych, a ich wartość wynika nie tylko z wysokiego poziomu merytorycznego, ale również z możliwości klinicznego zastosowania.

Działalność naukowa i kliniczna wnioskodawcy była prowadzona głównie w ramach kierowanej przez prof. dr hab. n. med. Mirosława Wiegosię I Katedry i Kliniki Położnictwa i Ginekologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, przy placu Starynkiewicza w Warszawie. Jednostka ta stanowiła zasadnicze centrum aktywności badawczej, w którym realizowano liczne projekty, w tym granty kliniczne finansowane ze środków krajowych. W latach 2012-2014 wnioskodawca uczestniczył jako wykonawca w grantie klinicznym dotyczącym biochemicznych i biofizycznych metod wczesnej diagnostyki stanu przedrzucawkowego, realizowanym we współpracy z ośrodkami klinicznymi w Polsce. W okresie 2013-2014 sprawował funkcję kierownika studenckiego mini-grantu badawczego poświęconego analizie lipoksyny A4 jako potencjalnego biomarkera zaburzeń wzrastania wewnątrzmacicznego. Od 2019 roku brał udział w grantie współfinansowanym przez Ministerstwo Zdrowia, którego celem było identyfikowanie nowych biomarkerów endometriozy w ramach szeroko zakrojonego projektu dotyczącego zdrowia prokreacyjnego w społeczeństwie.

Ważnym aspektem krajowej współpracy międzyuczelnianej była intensywna kooperacja z Instytutem Informatyki Politechniki Warszawskiej. Inicjatywy te miały charakter interdyscyplinarny i dotyczyły implementacji algorytmów sieci neuronowych do analizy obrazów ultrasonograficznych. Prowadzone wspólnie badania obejmowały zastosowanie sztucznej inteligencji do szacowania masy płodu na podstawie obrazów USG oraz prognozowania ryzyka porodu przedwczesnego za pomocą zaawansowanych algorytmów analizujących długość szyjki macicy w połowie ciąży. Wyniki tych działań zostały opublikowane w uznanych międzynarodowych czasopismach naukowych, takich jak *Physics in Medicine & Biology* czy *Computer Biology and Medicine*.

Udział w projekcie ministerialnym dotyczącym endometriozy miał wymiar wieloośrodkowy, angażując zarówno krajowe, jak i zagraniczne jednostki kliniczne. Wnioskodawca pełnił rolę jednego z głównych badaczy, odpowiedzialnego za rekrutację

pacjentek oraz przygotowanie bazy próbek biologicznych i danych klinicznych. Efektem tej współpracy były publikacje w czasopismach o wysokim współczynniku wpływu, m.in. *Human Reproduction* oraz *International Journal of Molecular Sciences*.

Jednym z kluczowych elementów działalności międzyinstytucjonalnej była długofalowa współpraca z uznanymi zagranicznymi ośrodkami naukowymi. W latach 2014–2015 wnioskodawca odbył staż naukowy w Leiden University Medical Center w Holandii pod kierunkiem profesora Enrico Lopriore. Placówka ta jest uznawana za światowego lidera w zakresie diagnostyki oraz terapii powikłań ciąży bliźniaczych jednokosmówkowych; opracowuje definicje i klasyfikacje takich powikłań jak zespół anemia-policytomia, zespół przetoczenia bliźniaczego czy selektywne ograniczenie wzrastania płodu. Tematyka stażu obejmowała szczegółową analizę architektury naczyniowej łożysk w ciążach bliźniaczych jednokosmówkowych, ze szczególnym uwzględnieniem przypadków obciążonych zespołami patologicznymi.

Efektywną i trwałą współpracę z holenderskim ośrodkiem potwierdza szereg wspólnych publikacji naukowych – w tym cztery artykuły współautorskie opublikowane w renomowanych czasopismach międzynarodowych: *Twin Research and Human Genetics*, *Placenta* oraz *Fetal Diagnosis and Therapy*. Znaczącym aspektem jest również kontynuacja współpracy po zakończeniu stażu, co świadczy o wysokiej jakości i sile nawiązanych relacji naukowych. I Klinika Płodnictwa i Ginekologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego została włączona do randomizowanego, wieloośrodkowego badania międzynarodowego TAPSTrial, co jest dodatkowym potwierdzeniem wysokich kompetencji naukowych zarówno jednostki, jak i Wnioskodawcy.

W 2016 roku dr n. med. Michał Lipa zrealizował kolejny długoterminowy staż zagraniczny, tym razem w Clinical Research Institute for Maternal Fetal Medicine PMC w Osace w Japonii pod kierownictwem profesor Ritsuko K. Pooh. Staż trwający ponad trzy miesiące obejmował zaawansowaną diagnostykę prenatalną, medycynę matczyno-płodową, procedury inwazyjne oraz neurosonografię. W owym okresie neurosonografia jako innowacyjna metoda rozszerzonej oceny ośrodkowego układu nerwowego płodów w okresie prenatalnym była dynamicznie rozwijającą się dziedziną, a ośrodek w Osace stanowił jeden z jej światowych centrów.

Rezultatem współpracy z japońskim ośrodkiem były dwie współautorskie publikacje istotne dla rozwoju neurosonografii w Polsce. Pierwsza z nich, opublikowana

w *Ginekologii Polskiej* prezentowała nowatorski przegląd dotyczący trójwymiarowej neurosonografii jako nowej dziedziny w medycynie płodowej. Druga publikacja dotyczyła prenatalnej diagnostyki wady zatoki opony twardej u płodu z obrzękiem i została opublikowana w prestiżowym czasopiśmie *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, jednym z najbardziej opiniotwórczych periodyków w tej dziedzinie na świecie. Obie prace należały do pierwszych krajowych publikacji z zakresu neurosonografii, co dowodzi pionierskiego charakteru działań oraz efektywnego transferu wiedzy z zagranicznych ośrodków do polskiego środowiska naukowego.

Na podstawie przedstawionej dokumentacji można jednoznacznie stwierdzić, że dr n. med. Michał Lipa spełnia wszystkie kryteria istotnej aktywności naukowej, która została zrealizowana w więcej niż jednej uczelni, instytucji naukowej lub instytucji kultury, ze szczególnym uwzględnieniem współpracy międzynarodowej.

Wnioskodawca aktywnie uczestniczy w działalności polskich towarzystw naukowych prowadzących współpracę międzynarodową. Od 2022 roku pełni funkcję Przewodniczącego Sekcji Klub 35 Polskiego Towarzystwa Ginekologów i Położników, zrzeszającej młodych naukowców z całego kraju zaangażowanych w publikacje naukowe w obszarze położnictwa i ginekologii. Sekcja intensywnie realizuje współpracę międzyośrodkową oraz bierze udział w inicjatywach edukacyjnych o charakterze ogólnokrajowym. Ponadto, od 2022 roku jest członkiem Zarządu Sekcji Perinatologii Polskiego Towarzystwa Ginekologów i Położników, gdzie współtworzył liczne rekomendacje kliniczne dotyczące wybranych zagadnień medycyny perinatalnej, publikowane zarówno w czasopismach krajowych, jak i międzynarodowych.

Od 2024 roku Wnioskodawca należy do Rady Naukowej czasopisma *Ginekologia i Perinatologia Praktyczna*, figurującego na liście Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego, co stanowi dodatkowe potwierdzenie uznania jego kompetencji naukowych w środowisku krajowym.

Dr n. med. Michał Lipa wykazał się znaczącym zaangażowaniem w rozwój działalności naukowej studentów i młodych badaczy. W latach 2012–2013 sprawował funkcję Wiceprzewodniczącego Studenckiego Koła Naukowego przy I Katedrze i Klinice Położnictwa i Ginekologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, a następnie, w latach 2013–2014, objął stanowisko Przewodniczącego tej organizacji. Pod jego kierownictwem Koło odnotowało istotny postęp, plasując się na pierwszym miejscu

w rankingu Studenckiego Towarzystwa Naukowego WUM. W okresie Jego kadencji zainicjowano tradycję corocznych, ogólnopolskich konferencji naukowych dla studenckich kół naukowych o profilu położniczo-ginekologicznym, które są kontynuowane do dziś i cieszą się dużym zainteresowaniem uczestników z całej Polski. W roku 2016 uczestniczył w spotkaniu założycielskim nowej Sekcji Polskiego Towarzystwa Ginekologów i Położników – Klubu 35, mającej na celu integrację młodych naukowców zajmujących się publikacjami naukowymi w zakresie położnictwa i ginekologii z całego kraju. Od 2022 roku pełni funkcję Przewodniczącego tej Sekcji, reprezentując środowisko młodych naukowców w Zarządzie Polskiego Towarzystwa Ginekologów i Położników.

Wnioskodawca aktywnie prowadzi liczne kursy z zakresu ultrasonografii oraz diagnostyki prenatalnej pod auspicjami Polskiego Towarzystwa Ginekologów i Położników, a także renomowanej brytyjskiej instytucji Fetal Medicine Foundation. Działalność ta istotnie wpływa na podnoszenie kwalifikacji lekarzy poprzez transfer wiedzy zdobytej podczas zagranicznych staży, szczególnie w obszarach neurosonografii oraz diagnostyki powikłań ciąży bliźniaczych.

Ponadto, sprawuje funkcję opiekuna specjalizacji w dziedzinie położnictwa i ginekologii, co wiąże się z bezpośrednim nadzorem merytorycznym nad procesem kształcenia rezydentów oraz wymaga szerokiej wiedzy eksperckiej i wysokich kompetencji dydaktycznych.

Przedłożona dokumentacja w pełni potwierdza znaczące osiągnięcia dr n. med. Michała Lipy w zakresie działalności naukowej, dydaktycznej, organizacyjnej oraz popularyzującej naukę. Wnioskodawca wykazał się umiejętnością inicjowania trwałych przedsięwzięć, funkcjonowania w strukturach krajowych i międzynarodowych oraz efektywnego transferu wiedzy. Działalność ta ma wymierny wpływ na rozwój środowiska naukowego i klinicznego w dziedzinie położnictwa i ginekologii oraz bezpośrednie przełożenie na jakość kształcenia specjalizacyjnego i standardy opieki perinatalnej w Polsce.

Wnioski

Przedstawione przez doktora n. med. Michała Lipę osiągnięcie naukowe pt. *„Znaczenie anatomicznych i biochemicznych czynników łożyskowych w procesie wzrastania płodu”* wnosi do nauk medycznych istotny wkład wiedzy i wraz z omówionym powyżej całokształtem dorobku naukowego, dydaktycznego i organizacyjnego spełnia kryteria określone w art. 219 ust.1 pkt. 2 Ustawy Prawo

o Szkolnictwie Wyższym i Nauce z dnia 20 lipca 2018 roku (Dz. U. z 2021 r. poz. 478 z późn. zm.).

Popieram wniosek o nadanie stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne i wnoszę o dopuszczenie do kolejnych etapów postępowania habilitacyjnego.

