

Warszawa 15.11.2022

Prof. dr hab. n. med. i n. o zdr. Dorota Szostak-Węgierek

Zakład Dietetyki Klinicznej

Warszawski Uniwersytet Medyczny

Recenzja rozprawy doktorskiej mgr Justyny Luty pt:

**Wpływ selenu na funkcjonowanie układu odpornościowego
u pacjentów z autoimmunizacyjnym zapaleniem tarczycy**

Rozprawa doktorska pani mgr Justyny Luty dotyczy oceny wpływu selenu na funkcjonowanie układu odpornościowego u pacjentów z autoimmunizacyjnym zapaleniem tarczycy. Jest napisana w formie monografii, o poprawnej strukturze podziału treści, na którą składa się wstęp, opis celów pracy, materiał i metodyka, omówienie wyników, dyskusja, wnioski, bibliografia (262 pozycje), 12 tabel i 17 rycin.

Wstęp jest obszerny, składa się z kilku podrozdziałów, w których Doktorantka szczegółowo opisuje zagadnienia dotyczące autoimmunizacyjnego zapalenia tarczycy, jego epidemiologii, etiopatogenezy, w tym rolę wybranych elementów układu immunologicznego oraz selenu w jego patogenezie. Uwagę zwraca zwłaszcza rozdział poświęcony układowi immunologicznemu. Pisząc go Doktorantka wykazała bardzo dobrą znajomość tego trudnego zagadnienia.

Cele pracy zostały sformułowane w sposób jasny. Należały do nich:

1. Określenie wpływu zależności między stężeniem selenu a odsetkiem limfocytów T regulatorowych u pacjentek z autoimmunizacyjną chorobą tarczycy,
2. Określenie wpływu selenu na markery uszkodzenia i niedoczynności tarczycy (anty-TPO, anty-TG, TSH, fT4 i fT3),

Dodatkowym celem było zbadanie stężenia selenu w surowicy krwi obwodowej u pacjentek z autoimmunizacyjnym zapaleniem tarczycy na terenie Trójmiasta i wpływ suplementacji tym pierwiastkiem na tempo jego wzrostu w surowicy krwi, a ponadto analiza

dostępnej literatury pod kątem bezpieczeństwa jego długotrwałego stosowania. Ten ostatni punkt wydaje mi się ważny ze względu na pojawiające się liczne wątpliwości dotyczące działań ubocznych suplementów selenu.

Zasady doboru uczestniczek badania, kryteria włączenia i wyłączenia oraz podziału na grupy zostały opisane w sposób klarowny. Badanie miało charakter interwencyjny, przebiegało z randomizacją, przy czym jedna grupa przyjmowała placebo. Interwencja trwała 3 miesiące. Zwraca uwagę mała liczebność próby ($n=9$ vs $n=10$), co można wytłumaczyć dużą trudnością zebrania większej grupy pacjentek, szczególnie w okresie pandemii. Drobnym mankamentem części metodologicznej pracy jest niepotrzebne podanie wyników niektórych analiz statystycznych. Powinny one być przedstawione w wynikach.

Jasno przedstawiono przebieg badania. Nie opisano jednak metod zastosowanych podczas wykonywania podstawowych badań laboratoryjnych. Podano jedynie laboratorium, któremu zlecono wykonanie analiz. Nie opisano metodyki pomiarów antropometrycznych. Bardzo szczegółowo jednak opisano metodę analizy subpopulacji limfocytów w krwi pełnej, co świadczy o bardzo dobrej znajomości tej metodologii przez Doktorantkę. Opisano ponadto zastosowane metody analizy statystycznej danych.

Uzyskane wyniki przedstawiono w sposób przejrzysty, zarówno w formie tabelarycznej, jak i graficznej, w podziale na grupę suplementowaną i niesuplementowaną selenem. Przed rozpoczęciem interwencji badane grupy nie różniły się istotnie pod względem badanych parametrów. W przypadku osób przyjmujących placebo również wszystkie badane parametry laboratoryjne i immunologiczne nie różniły się statystycznie istotnie między sobą w punkcie początkowym i w punkcie końcowym, czyli po trzech miesiącach przyjmowania placebo.

Wykazano istotne statystycznie różnice w składzie procentowym oraz parametrach bezwzględnych eozynocytów po zakończeniu suplementacji pomiędzy grupą przyjmującą selen, a grupą z placebo. W grupie suplementowanej parametry te były istotnie wyższe. Wykazano także istotne statystycznie różnice w stężeniu selenu w surowicy krwi, zarówno w grupie przyjmującej selen przed suplementacją i po jej zakończeniu oraz pomiędzy grupami: przyjmującą selen i placebo. Uwagę zwraca, że 3-miesięczna suplementacja selenem skutkowałą przekroczeniem jego normy w surowicy krwi u wszystkich pacjentek go przyjmujących. Jest to zjawisko niepokojące w świetle doniesień literaturowych, że nadmierna podaż selenu może mieć działanie toksyczne, w tym kancerogenne. Nie

wykazano statystycznie istotnych różnic w zakresie stężeń hormonów tarczycy, TSH i przeciwciał przeciwtarczycowych w grupie interwencyjnej przed i po podaniu selenu.

W części poświęconej wynikom cytometrycznej oceny składu procentowego subpopulacji limfocytów znalazła się duża część tekstu, która raczej pasuje do metodologii niż do opisu wyników. Jednak opis wyników badań cytometrycznych zasługuje na szczególną uwagę ze względu na dużą złożoność zagadnienia.

Autorka wykonała wiele analiz statystycznych dotyczących omawianego zagadnienia. W mojej ocenie najbardziej istotne obserwacje to:

1. Odsetek komórek CD3⁺ istotnie zwiększył się w grupie przyjmującej selen w porównaniu do grupy, która otrzymała placebo.

2. Wykazano znamienne wzrost procentowej zawartości komórek CD4⁺CD25⁺ wyodrębnionych z populacji limfocytów T w grupie przyjmującej suplement selenu przez 3 miesiące.

3. Analiza subpopulacji CD4⁺CD25⁺ wyodrębnionej z puli komórek CD3⁺CD4⁺CD26⁻ wykazała znamienne obniżony odsetek tych limfocytów w grupie pacjentek suplementujących selen w porównaniu do grupy suplementującej placebo. Jednak istotnej różnicy nie zaobserwowano w grupie przyjmującej selen przed i po zakończeniu suplementacji.

4. Wykazano znamienne podwyższenie odsetka limfocytów T regulatorowych o fenotypie CD4^{low}CD25^{high} w grupie przyjmującej selen, po zakończeniu suplementacji.

Dyskusja napisana jest prawidłowo. Uwzględniono problem ewentualnych zagrożeń związanych z przedawkowaniem selenu, do których należy nasilone ryzyko nowotworów, cukrzycy typu 2 i zaburzenia lipidowe. Doktorantka przedyskutowała uzyskane przez siebie wyniki z wynikami innych autorów. Sposób, w jaki to zrobiła świadczy o dobrej znajomości problemu i dużym krytycyzmie wobec własnych wyników.

Na podstawie przeprowadzonej obserwacji wyciągnięto pięć prawidłowych wniosków:

1. Suplementacja selenu wykazuje potencjalnie korzystny wpływ na liczbę i odsetek limfocytów CD3⁺ oraz T regulatorowych.

2. Suplementacja selenu nie wykazuje ani pozytywnego ani negatywnego wpływu na markery uszkodzenia i niedoczynności tarczycy (anty-TPO, anty-TG, TSH, fT4 i fT3).
3. Osoby z AITD mieszkające na terenie Trójmiasta nie wykazują niedoborów selenu.
4. Suplementacja selenu (selenometionina) w dawce 200 µg/ dobę przez trzy miesiące znacząco podniosła jego stężenie w surowicy, osiągając poziom znacząco przekraczający normę (188 µg/l).
5. Rynek suplementów zawierających selen wymaga regulacji i wprowadzenia konkretnych wytycznych dla osób w różnym wieku oraz stanie fizjologicznym czy chorobowym.

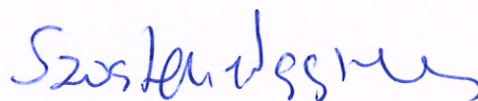
Piśmiennictwo jest wyczerpujące, dobrane prawidłowo. Praca pod względem formalno-językowym, stylistycznym i interpunkcyjnym napisana jest prawidłowo. Doktorantka nie ustrzegła się jednak popełnienia drobnych błędów, w tym literowych. Te drobne niedociągnięcia, podobnie jak wymienione wcześniej, nie umniejszają jednak wartości pracy, którą oceniam bardzo wysoko.

Podsumowanie

Wartość merytoryczną rozprawy oceniam wysoko. Jej problematyka jest trafnie dobrana, i co należy podkreślić, oryginalna. Na podstawie przeprowadzonych badań Doktorantka wysunęła kilka dobrze udokumentowanych wniosków. Analizowany przez Doktorantkę problem i wyciągnięte wnioski są ważne z punktu widzenia postępowania u pacjentek z autoimmunizacyjnym zapaleniem tarczycy.

Na podstawie analizy całości rozprawy doktorskiej można stwierdzić, że pani mgr Justyna Luty cechuje się dużą samodzielnością w prowadzeniu badań naukowych, analizowaniu ich wyników i wyciąganiu wniosków. Wykazuje też dużą wiedzę na temat analizowanego problemu badawczego.

Rozprawa pani mgr Justyny Luty spełnia warunki określone w art. 187 Ustawy Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2021 r. poz. 478 ze zm.) i wnoszę do Wysokiej Rady Nauk Medycznych Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego o dopuszczenie pani mgr Justyny Luty do dalszych etapów przewodu doktorskiego.



Prof. dr hab. n. med. i n. o zdr. Dorota Szostak-Węgierek

