



Akademia Śląska

40-555 Katowice, ul. Rolna 43

Wydział Lekarski im. Prof. Zbigniewa Religii w Zabrze

Katedra Mikrobiologii i Immunologii

---

## RECENZJA

**Rozprawy doktorskiej na stopień doktora nauk medycznych**

**Pani magister Justyny Joanny Luty**

**p.t. "Wpływ selenu na funkcjonowanie układu odpornościowego**

**u pacjentów z autoimmunizacyjnym zapaleniem tarczycy"**

Tarczyca zawiera najwięcej selenu spośród wszystkich narządów człowieka, a niedobór jak i jego nadmiar może być groźny dla zdrowia. Niedobór selenu może być przyczyną zaburzenia funkcji tarczycy oraz układu odpornościowego. Z tego powodu pacjentom z autoimmunizacyjnym zapaleniem tarczycy poleca się suplementy zawierające selen. Autoimmunizacyjne zapalenie tarczycy to choroba w której stwierdza się również nacieki limfocytów w obrębie gruczołu. Tymczasem suplementy zawierające selen podawane w sposób niekontrolowany mogą prowadzić do przedawkowania selenu i wywierać niekorzystny wpływ na organizm chorego. W piśmiennictwie obserwuje się duże rozbieżności dotyczące stosowania selenu u pacjentów z chorobami tarczycy, w tym z autoimmunizacyjnym zapaleniem tarczycy.

Selen jest jednym z pierwiastków, który może mieć znaczący wpływ na funkcjonowanie tarczycy, a także układu odpornościowego u chorych na autoimmunizacyjne zapalenie tarczycy. To postanowiła zbadać mgr Justyna Joanna Luty w przedstawionej do recenzji rozprawie doktorskiej. Interesujący i aktualny temat badań w których Doktorantka

**AKADEMIA ŚLĄSKA**, ul. Rolna 43, 40-555 Katowice, NIP 634251316  
as@akademiaslaska.pl | www.akademiaslaska.pl | (32) 60-72-40

podjęła próbę ustalenia jak selen wpływa na limfocyty T regulatorowe u chorych na autoimmunizacyjne zapalenie tarczycy.

Przedstawiona do oceny praca doktorska mgr Justyny Joanny Luty obejmuje 108 stron starannie zredagowanego maszynopisu. Tytuł pracy w sposób jasny informuje o tematyce i zakresie prowadzonych badań. Układ pracy jest typowy dla takich opracowań jak rozprawa doktorska. Zachowano właściwe proporcje między poszczególnymi rozdziałami.

W obszernym Wstępie Autorka dobrze wprowadza w problematykę badawczą. W części pierwszej omawia etiopatogenezę autoimmunizacyjnego zapalenia tarczycy. Kolejna część tego rozdziału poświęcona jest roli wybranych parametrów układu odpornościowego w powstawaniu i rozwoju choroby. Dużą część Wstępu poświęciła Doktorantka na omówienie roli selenu w organizmie, a w szczególności jego roli w utrzymaniu prawidłowej funkcji tarczycy. Omówiła również wpływ selenu na funkcjonowanie układu odpornościowego. Ilustracją Wstępu są dwie starannie wykonane ryciny.

Mam kilka uwag do tej części rozprawy. Pierwsza uwaga dotyczy sposobu cytowania piśmiennictwa, zwyczajowo w rozprawach doktorskich cytowane piśmiennictwo podaje się w nawiasach kwadratowych. W wielu miejscach, w przypadku parametrów rozpuszczalnych, zamiast "poziom" należy podać stężenie (str.31), natomiast w przypadku komórek, zamiast "Poziomu T reg" (str. 20, 21) należy użyć słowa liczba lub procent. Dość niezręcznie brzmi użyty zwrot "rozwinięcie" pełnej niedoczynności (str.9, 11), "rozwinięcie" AITD (str.12) czy "rozwinięcie choroby" (str.18). Zdarza się, że zamiast "autoimmunizacyjne zapalenie tarczycy" Doktorantka pisze "autoimmunizacyjna choroba tarczycy" (str.9, 10, 11,18,21). Pisząc "wzrost autoprzeciwciał tarczycy" (str.14) jak sądzę, Doktorantka miała na myśli "zwiększone stężenie autoprzeciwciał skierowanych przeciwko tarczycy". Nie bardzo rozumie dlaczego komórki Th2 zaangażowane są w "tak zwaną" odpowiedź humoralną. Pozytywny związek między poziomem IL-17, a stadium ..." (str.18), czy to "dodatnia korelacja między stężeniem IL-17, a stadium..."? A "manifestacja choroby" (str.18) to objawy kliniczne choroby. Ilustracją Wstępu jest jedna forma graficzna, którą Autorka nazywa tabelą. Moim skromnym zdaniem to co zawiera ta "tabela" można umieścić w tekście, a tabela powinna wyglądać graficznie inaczej. Pragnę też zwrócić uwagę, że po tytułach tabel i rycin nie należy stawiać kropek.

Cele prace zostały sformułowane jasno. Choć w pierwszym celu znów pojawia się "autoimmunizacyjna choroba tarczycy" zamiast autoimmunizacyjne zapalenie tarczycy. Troszkę niezręcznie brzmi tekst poniżej celów nadrzędnych napisany w czasie przeszłym. Może lepiej byłoby napisać to samo w czasie przyszłym, informując co jeszcze postanowiono zbadać.

Rozdział Materiał i Metodyka został zredagowany starannie. W części Materiał poprawnie podano kryteria włączenia chorych do badań. Choć i tu wkradły się pewne nieścisłości. Informację skąd pobierano krew do badań zamiast na str. 37 znalazłam dopiero na str. 39. Pisząc "przeprowadzono analizę wyników laboratoryjnych" należałoby dodać, że to były wyniki "badań" laboratoryjnych. To co zawiera "tabela nr 2" można umieścić w tekście. Ponadto tabela ta zawiera chyba skrótów robocze takie jak "p/c". Na stronie 38 niezręcznie po słowie stężenie znalazła się morfologia krwi. A badania wykonywano "we krwi" a nie "w krwi" (str. 39, 43). Również tabela nr 3 nie przypomina tabeli. A informacja wynikające z jej tytułu, że to lista samodzielnie wykonanych odczynników brzmi myląco, gdy Autorka podaje jeden odczynnik i jego producenta (Str.40).

Pragnę podkreślić, że w części Metody bardzo starannie opisano procedury badania subpopulacji limfocytów T. W sposób zwięzły podane zostały niezbędne informacje dotyczące procedury wykonania poszczególnych etapów badań. Ilustracją tej części rozprawy są dwie starannie wykonane ryciny oraz cztery tylko z nazwy "tabele". Właściwie dobrano metody do analizy statystycznej wyników badań.

W rozdziale Wyniki Doktorantka opisała dokładnie uzyskane wyniki. Porównała wyniki badań laboratoryjnych w obu grupach kobiet przed badaniem i po 3 miesiącach suplementacji selenem lub po podaniu placebo. Ustaliła, że mimo znacznego przekroczenia dawki selenu, suplementacja nie wpłynęła na stężenie ocenianych markerów tarczycy, a także na pozostałe badane parametry. Ważną częścią pracy była cytometryczna ocena subpopulacji limfocytów T u badanych kobiet. Doktorantka oceniła odsetek limfocytów T ( $CD3^+$ ) oraz limfocytów pomocniczych ( $CD3^+CD4^+$ ). Następnie sprawdziła liczbę limfocytów T regulatorowych ( $CD4^+CD25^+$ ) z uwzględnieniem populacji z i bez antygeny CD26. Doktorantka zbadała również markery wewnątrzkomórkowe Helios i CD304, aby ustalić występowanie form naturalnych i indukowanych limfocytów T regulatorowych.

Sprawdziła także występowanie komórek o fenotypie  $CD4^{low}CD25^{high}$ . Mimo dużej ilości wyników Doktorantka przestawiła je w sposób przejrzysty na 13 starannie wykonanych rycinach i w 7 tabelach. Badania wykazały, że suplementacja selenem wykazuje potencjalnie korzystny wpływ na limfocyty T regulatorowe, ale jak pisze Doktorantka lepsze poznanie tych procesów wymaga dalszych badań. Rozdział Wyniki kończy podsumowanie, gdzie w formie zwięzłej Doktorantka zawarła wszystkie uwagi dotyczące uzyskanych wyników.

Początek rozdziału Wyniki, i to co znajduje się na stronie 46 łącznie z "tabelą nr 6" należało w dużej części umieścić w rozdziale Materiał. Podobnie informacje ze strony 56 "charakterystyka grupy badanej po włączeniu suplementacji selenu" powinna trafić do rozdziału Materiał. W tabelach nr 7 i 8 Doktorantka napisała, że porównano wyniki "pomiędzy pacjentkami", gdy tymczasem były to te same kobiety, a porównano wyniki przed i po suplementacji. Tekst pod rycinami od nr 9 - 17 można skrócić do "odsetek komórek (.....) u każdej pacjentki przyjmującej selen przed i po zakończeniu suplementacji".

Dyskusja licząca 12 stron tekstu jest starannie zredagowana i merytorycznie poprawna. Sposób w jaki została napisana dowodzi, że Doktorantka ma dobre rozeznanie w piśmiennictwie z zakresu realizowanego tematu rozprawy, a ponadto posiada umiejętność krytycznej oceny wyników własnych badań. Na uwagę zasługuje fakt, że Doktorantka w tej części pracy zwróciła uwagę na bezpieczeństwo stosowania suplementów zawierających selen, sygnalizując, że problemem jest nadmierne dawkowanie i w efekcie tego kumulacja selenu w organizmie, gdy tymczasem wiadomo, że działanie selenu zależy między innymi od dawki i czasu suplementacji. O dobrym rozeznanii Doktorantki w bieżącym piśmiennictwie naukowym świadczy fakt, że zwróciła uwagę jak w ostatnich latach zmieniło się spojrzenie na znaczenie ekspresji takich markerów komórek  $nTreg$  jak Helios i cząsteczka CD304.

Mam kilka uwag do tej części pracy. Na stronie 66 "stężenie selenu było poniżej normy w porównaniu do grupy kontrolnej" rozumiem, że w porównaniu do stężenia w grupie kontrolnej, czy też w porównaniu do jakiejś normy? Zamiast "poziom", "miano" w wielu miejscach pracy należy napisać "stężenie"(str.67,68, 71,72), gdy dotyczy to parametrów rozpuszczalnych, a w przypadku komórek zamian "poziom" (str. 71) powinna być "liczba" lub procent. Dość dziwnie brzmi na stronie 67 zdanie "powszechnie mierzony pierwotny wynik końcowy w tych badaniach to głównie spadek przeciwciał tarczycowych".



Zredagowane przez Doktorantkę wnioski odpowiadają na wcześniej postawione cele. Mam drobną uwagę do wniosku nr 1. Zamiast "korzystny wpływ" proponuję napisać jaki był kierunek tych zmian. A we wniosku nr 3 na przykładzie kilkunastu osób trudno pisać o mieszkańcach Trójmiasta lepiej ograniczyć wniosek do badanych kobiet. Ponieważ wniosek nr 5 nie wynika bezpośrednio z pracy proponuję go przeredagować i może lepiej napisać, że suplementacji selenem zawsze powinna towarzyszyć kontrola jego stężenia w surowicy chorych osób.

Do redagowania rozprawy Doktorantka wykorzystała obszerne liczące 262 pozycje piśmiennictwo. Pragnę podkreślić, że piśmiennictwo zostało bardzo starannie dobrane i poprawnie zacytowane. W 39 pozycjach piśmiennictwa są pełne nazwy czasopism zamiast ich skrótów.

Pracę kończy streszczenie w języku polskim i angielskim. Za nimi są jeszcze dwa załączniki. W załączniku nr 11 brak jest jednostek przy selenie (str.108). W pracy brak jest także spisu tabel i rycin.

Jak pokazują to wyniki przeprowadzonych przez Doktorantkę badań u chorych na autoimmunizacyjne zapalenie tarczycy, suplementacja selenem odpowiednio dawkowana może wywierać korzystny wpływ na limfocyty T regulatorowe tych. Doktorantka wykonała badania w oparciu o bardzo nowoczesny warsztat naukowy jakim jest cytometria przepływową. Pragnę zaznaczyć, że rozprawa doktorska Pani mgr Justyny Joanny Luty posiada dużą wartość poznawczą jak i aplikacyjną. Należy podkreślić, że poczynione w recenzji uwagi nie umniejszają wartości recenzowanej pracy i mają pomóc Doktorantce przy redagowaniu publikacji, bo interesujące wyniki powinny być upowszechnione.

Rozprawa doktorska mgr Justyny Joanny Luty spełnia warunki określone w art. 187 Ustawy Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (t.j. Dz. U. z 2021 r. poz. 478 ze zm.). W związku z powyższym wnioskuję do Rady Nauk Medycznych Uniwersytetu Medycznego w Gdańsku o przyjęcie i dopuszczenie mgr Justyny Joanny Luty do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Katowice 22.11.2022 r

Prof. dr hab. n. med.

  
Zdzisława Kondera-Anasz