

Recenzja rozprawy doktorskiej
p.t.: „Ocena parametrów biochemicznych i antropometrycznych oraz sposobu żywienia osób z niedoczynnością tarczycy w przebiegu przewlekłego autoimmunizacyjnego zapalenia tarczycy”, wykonanej przez mgr inż. Anicetę Adę Mikulską-Sauermann,
pod kierunkiem Pana prof. dr hab. Franciszka Głównki,
w Katedrze i Zakładzie Farmacji Fizycznej i Farmakokinetyki Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
– w postępowaniu o nadanie stopnia doktora w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu, w dyscyplinie nauki o zdrowiu

Śląski Uniwersytet
Medyczny w Katowicach

Katedra i Zakład Chemii
Klinicznej i Diagnostyki
Laboratoryjnej

41-200 Sosnowiec
ul. Jedności 8
www.chemklin.sum.edu.pl

KIEROWNIK KATEDRY
prof. dr hab. n. med. i n. o zdr.
Katarzyna Komosińska-Vashev
kvassev@sum.edu.pl

SEKRETARIAT
tel.: (+48 32) 364 11 50
fax: (+48 32) 364 11 57
chem_klin@sum.edu.pl



Choroba Hashimoto (HT), znana jako przewlekłe limfocytowe zapalenie tarczycy, stanowi najczęstszą formę przewlekłego zapalenia tarczycy oraz główną przyczynę niedoczynności tego gruczołu. Jest to także najczęściej diagnozowana choroba autoimmunizacyjna, o rocznej częstości występowania wynoszącej około 1 przypadek na 1000 osób. Kluczowym mechanizmem patologicznym HT jest utrata tolerancji immunologicznej na własne antygeny tarczycy, prowadząca do infiltracji gruczołu przez aktywowane limfocyty, destrukcji tyreocytów oraz postępującego spadku syntezy hormonów tarczycy. Mimo intensywnych badań, patogenezę choroby nadal pozostaje nie w pełni wyjaśniona. Wiadomo jednak, że istotną rolę w jej rozwoju odgrywają czynniki genetyczne, środowiskowe i metaboliczne, w tym te związane z niedoborami żywieniowymi, stresem oksydacyjnym i przewlekłym stanem zapalnym.

Przedstawiona do recenzji praca doktorska podejmuje trafnie dobraną problematykę oceny parametrów antropometrycznych oraz statusu witamin antyoksydacyjnych (A, E, D, B2, B6) w surowicy pacjentów z HT. Wybór tej tematyki uzasadniony jest zarówno jej znaczeniem poznawczym, jak i potencjalnym zastosowaniem klinicznym. Zagadnienie to wpisuje się w aktualne trendy badawcze, dążące do lepszego poznania mechanizmów metabolicznych i żywieniowych zaburzeń w tej grupie pacjentów. Ponadto, dotychczasowe badania wskazują, pacjenci z HT mają zwiększone ryzyko rozwoju chorób sercowo-naczyniowych. Ponadto, HT może współistnieć z innymi chorobami autoimmunologicznymi, takimi jak reumatoidalne zapalenie stawów, cukrzyca typu 1, czy niedokrwistość Addisona-Biermera, co dodatkowo podkreśla wagę kompleksowego podejścia do analizy stanu metabolicznego i witaminowego pacjentów z HT.

Hormony tarczycy mają receptory we wszystkich komórkach organizmu, co czyni ich niedobór problemem o szerokim spektrum objawów klinicznych, od zaburzeń metabolicznych, takich jak przyrost masy ciała czy hiperlipidemia, po symptomy neurologiczne, hematologiczne i kardiologiczne. Praca ta, poprzez analizę parametrów antropometrycznych i witaminowych, wnosi oryginalny wkład do nauk medycznych, szczególnie w kontekście wpływu niedoborów żywieniowych i zaburzeń metabolicznych na przebieg HT.

Podsumowując, recenzowana rozprawa doktorska podejmuje aktualny i istotny problem naukowy, mający znaczenie zarówno w kontekście pogłębienia wiedzy o mechanizmach biochemicznych i metabolicznych związanych z HT, jak i w aspekcie praktycznym – oceny stanu klinicznego



i wspomagania diagnostyki oraz leczenia pacjentów z tą chorobą. Praca jest wartościowym i oryginalnym wkładem w rozwój wiedzy medycznej, z potencjałem aplikacyjnym w obszarze nauk o zdrowiu.

Praca została przygotowana w formie podsumowującego omówienia spójnego tematycznie cyklu 3 publikacji, z których dwie mają charakter prac oryginalnych, zaś jedna – to praca pogładowa:

1. Mikulska A.A., Karaźniewicz-Łada M., Filipowicz D., Ruchała M., Głowska F. Metabolic characteristics of Hashimoto's thyroiditis patients and the role of microelements and diet in the disease management – an overview. *International Journal of Molecular Sciences* 2022; 23(12), 6580. IF: 5.6; punkty MEiN: 140
2. Mikulska-Sauermann A.A., Karaźniewicz-Łada M., Filipowicz D., Ruchała M., Głowska F. Measurement of serum vitamins B2 and B6 in patients with Hashimoto's thyroiditis by LC-MS/MS method. *Chromatographia* 2024; 87, 433–443. IF: 1.2; punkty MEiN: 70
3. Mikulska-Sauermann A.A., Resztak M., Karaźniewicz-Łada M., Filipowicz D., Ruchała M., Głowska F. Assessment of vitamin concentrations in patients with Hashimoto's thyroiditis and their relationships with thyroid function, biochemical status, and anthropometric parameters – a preliminary study. *Nutrients* 2024; 16(11), 1694. IF: 4.8; punkty MEiN: 140.

Sumaryczny wskaźnik oddziaływania IF dla cyklu prac wynosi 11.6 oraz 350 punktów MEiN. Prace mają charakter opracowań wieloautorskich (od 5 do 6 autorów). We wszystkich pracach Doktorantka jest pierwszym autorem, a dołączone oświadczenia współautorów wskazują na wiodącą rolę Doktorantki w powstaniu publikacji, przedłożonych jako rozprawa doktorska. Deklarowany procentowy udział mgr Anicety Mikulskiej-Sauermann w opracowaniu publikacji wynosił bowiem 55% (praca nr 1), 54% (praca nr 2) oraz 53% w przypadku pracy nr 3.

Przedłożona mi do oceny rozprawa doktorska mgr Anicety Mikulskiej-Sauermann, będąca cyklem 3 publikacji pod wspólnym tytułem „*Ocena parametrów biochemicznych i antropometrycznych oraz sposobu żywienia osób z niedoczynnością tarczycy w przebiegu przewlekłego autoimmunizacyjnego zapalenia tarczycy*” obejmuje autoreferat rozprawy doktorskiej (w skład którego wchodzi: wykaz cyklu publikacji stanowiących podstawę rozprawy doktorskiej, wykaz stosowanych skrótów, opis aktywności naukowej oraz rozdziały stanowiące wprowadzenie do podjętej tematyki badań, założenia rozprawy, omówienie uzyskanych wyników, wnioski, piśmiennictwo, streszczenie rozprawy doktorskiej w języku polskim i angielskim, oraz pełne teksty przedmiotowych publikacji wraz z oświadczeniami współautorów o wkładzie pracy w ich powstanie). Oświadczenia zawierają dodatkowo adnotację, iż publikacje włączone do cyklu, nie były wykorzystywane w innym postępowaniu w sprawie nadania stopnia lub tytułu naukowego.

Tytuł rozprawy doktorskiej, stanowiącej podstawę do ubiegania się o nadanie stopnia doktora, odpowiada tematyce przedstawionej w czterech publikacjach naukowych, wchodzących w skład cyklu.

W krótkim wstępie, stanowiącym część rozdziału „Przedmiot badań i komentarz” Autorka zwięźle odnosi się do realizowanej tematyki badawczej, opisując problem zaburzeń czynności gruczołu tarczowego o charakterze przewlekłego autoimmunizacyjnego zapalenia tarczycy, powiązanych z nim zaburzeń gospodarki witaminowej i możliwych powiązań z patogenezą i przebiegiem choroby.

Celem badań była analiza parametrów antropometrycznych, składu ciała oraz parametrów biochemicznych, służących ocenie potencjalnych zaburzeń metabolicznych gospodarki lipidowej, węglowodanowej oraz witaminowej w grupie 81 kobiet z chorobą Hashimoto. Badaniu poddano także określenie zależności między analizowanymi parametrami. Celem pracy było ponadto opracowanie i walidacja nowej metody analitycznej do jednoczesnego oznaczania stężeń witaminy B2 i B6 w surowicy krwi.

Wykonanie powyższych zadań badawczych wymagało działań obejmujących wykonanie analiz biochemicznych, zebranie danych, statystyczne ich opracowanie i analizę. Badania przeprowadziła Doktorantka z zastosowaniem właściwych metod badawczych i statystycznych.

W dalszej części Doktorantka szczegółowo opisuje prace, wchodzące w skład cyklu publikacji, przedłożonych jako rozprawa doktorska.

Praca nr 1 jest publikacją poglądową, zawierającą przegląd randomizowanych badań kontrolnych, metaanaliz i badań klinicznych z ostatnich lat, dotyczący kluczowej roli diety oraz witamin i składników mineralnych, jak jod, selen, żelazo czy magnez, jak również mikrobioty jelitowej - u osób z przewlekłym autoimmunizacyjnym zapaleniem tarczycy (HT). Wskazuje na związki między nieprawidłową dietą, niedoborami żywieniowymi, stresem oksydacyjnym i stanem zapalnym, a pogorszeniem przebiegu choroby.

Szczególnie cenna jest publikacja nr 2 cyklu, której celem było opracowanie i walidacja autorskiej metody, opartej o technikę wysokosprawnej chromatografii cieczowej z tandemową spektrometrią mas (LC-MS/MS), do precyzyjnego oznaczania stężeń witaminy B2 i B6 w surowicy krwi, Metoda ta spełniająca najwyższe standardy metod bioanalitycznych może być wykorzystywana do monitorowania stężeń witaminy B2 i B6 u pacjentów z HT, wspierając proces diagnostyczny i terapeutyczny. Wyniki prezentowane w publikacji wskazały ponadto, iż u pacjentów z HT występują istotnie niższe stężenia witaminy B2, w porównaniu z grupą kontrolną, i dodatkowo – ujemnie skorelowane ze stężeniem TSH. Obserwowane zmniejszone stężenie witaminy B2 u pacjentów z HT może stanowić istotny wskaźnik diagnostyczny oraz element strategii terapeutycznych, zwłaszcza w kontekście korelacji z TSH. Praca dostarcza podstaw do dalszych badań nad związkiem witamin z grupy B z patofizjologią i terapią HT.

Publikacja nr 3 przedstawia po raz pierwszy szczegółową analizę stężeń witamin A, E, D, B2 i B6 oraz ich związków z funkcją tarczycy, parametrami biochemicznymi i antropometrycznymi u pacjentów z przewlekłym autoimmunizacyjnym zapaleniem tarczycy. Wyniki analizy zaburzeń gospodarki witaminowej, ocenianych w grupie 81 kobiet z HT wskazały na istotnie niższe stężenia witaminy B2 oraz A w grupie badanej, w porównaniu do zdrowych osób grupy kontrolnej. Stężenie

witaminy B2 było ujemnie skorelowane z TSH, co sugeruje jej korzystny wpływ na funkcję tarczycy. Nie zaobserwowano natomiast różnic w stężeniach witaminy D, E i B6 w surowicy pacjentów z HT i u osób zdrowych. Stężenie witaminy D było natomiast dodatnio skorelowane ze stężeniem HDL-C oraz ujemnie - z wartością wskaźnika BMI, zawartością tkanki tłuszczowej i stężeniem insuliny, co wskazywać może na istotną rolę witaminy D w zmniejszaniu ryzyka metabolicznego.

Surowiczy profil witaminy B6 wykazywał związek ze zmniejszoną procentową zawartością tkanki tłuszczowej u pacjentów z HT.

Z obowiązku recenzenta, chciałabym zwrócić uwagę na pewne nieścisłości. Pewnym ograniczeniem podjętych badań był brak jednorodności badanej populacji osób z chorobą Hashimoto. Do badań włączono bowiem pacjentów z różnymi stanami czynnościowymi gruczołu tarczowego - eutyreozą, subkliniczną czy jawną niedoczynnością tarczycy. W kontekście powyższej informacji, pewną nieścisłość wprowadza określenie ..."osób z niedoczynnością tarczycy w przebiegu autoimmunologicznego zapalenia tarczycy", użyte w tytule cyklu, jak również we Wstępie rozprawy (str.37, wers 10), aczkolwiek jest to zdecydowanie najczęstsza forma HT.

Ponadto określenie „wysoki stres” jest nieprecyzyjne i niezgodne z terminologią naukową. Właściwsze byłoby użycie sformułowań takich jak „intensywny stres” czy „nasilony stres”.

W podsumowaniu stwierdzam, iż przedłożona do oceny rozprawa doktorska stanowi oryginalne opracowanie naukowe dotyczące występowania zaburzeń gospodarki witaminowej w populacji kobiet z rozpoznaną chorobą Hashimoto, prezentując dużą wiedzę teoretyczną Kandydatki w dyscyplinie nauki o zdrowiu. Wybór tematu pracy uważam za celowy, zarówno z poznawczego – jak i – przede wszystkim – praktycznego względu, wpisując się w nurt nowoczesnej wiedzy biochemicznej, znajdującej zastosowanie w ocenie stanu zdrowia pacjentów z przewlekłym autoimmunologicznym zapaleniem tarczycy.

Uprzejmie przedkładam ponadto Radzie Kolegium Nauk o Zdrowiu Uniwersytetu Medycznego im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu, wniosek o wyróżnienie rozprawy pt.: „Ocena parametrów biochemicznych i antropometrycznych oraz sposobu żywienia osób z niedoczynnością tarczycy w przebiegu przewlekłego autoimmunizacyjnego zapalenia tarczycy”, wykonanej przez mgr inż. Anicetę Adę Mikulską-Sauermann pod kierunkiem Pana prof. dr hab. Franciszka Głównki, w Katedrze i Zakładzie Farmacji Fizycznej i Farmakokinetyki Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu.

W ramach przedłożonej pracy doktorskiej, Autorka podjęła się realizacji niezwykle ważnej, a jednocześnie nie do końca poznanej tematyki oceny częstości występowania zaburzeń metabolicznych i niedoborów żywieniowych w grupie kobiet z przewlekłym autoimmunizacyjnym zapaleniem tarczycy. Praca ta wpisując się w aktualne trendy badawcze, stanowi oryginalne uzupełnienie obszaru wiedzy w zakresie pełniejszego poznania biochemicznych mechanizmów, powiązanych z zaburzeniami gospodarki hormonalnej i witaminowej w przebiegu choroby Hashimoto. Innowacyjnym elementem rozprawy jest niewątpliwie opracowanie i walidacja nowej metody analitycznej do oznaczania

stężeń wybranych witamin z grupy B. Podjęte badania wskazały na zasadność rutynowego oznaczania stężeń witamin u pacjentów z HT w celu zapobiegania ich niedoborom, które mogą negatywnie wpływać na przebieg choroby oraz zwiększać ryzyko powikłań metabolicznych. Wnioski z badań podkreślają potrzebę integracji suplementacji i odpowiedniego sposobu żywienia jako kluczowych elementów wspierających farmakoterapię HT. Wyniki te mogą stanowić ponadto podstawę do opracowania wytycznych suplementacji witamin dla pacjentów z HT, przyczyniając się do poprawy jakości opieki nad pacjentami z chorobą Hashimoto.

Praca doktorska ma charakter nowatorski, wnosi istotny wkład w rozwój dyscypliny nauk o zdrowiu, a ponadto została przygotowana w formie cyklu 3 spójnych tematycznie publikacji, z których dwie mają charakter prac oryginalnych (punktacja MEiN: 140 i 70), zaś jedna – to praca poglądowa posiadająca (140 punktów MEiN). Sumaryczny wskaźnik oddziaływania IF dla cyklu publikacji jest wysoki i wynosi 11.6. Autorka spełnia warunki wyróżnienia rozprawy doktorskiej ujęte w przepisach wewnętrznych Uczelni.

Z pełnym zatem przekonaniem stwierdzam, iż rozprawa doktorska mgr Anicety Ady Mikulskiej-Sauermann spełnia warunki określone w art. 187 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. – Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U. z 2020 r. poz. 85 z późn. zm.) i wnoszę do Rady Kolegium Nauk o Zdrowiu Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu o dopuszczenie Pani mgr Anicety Ady Mikulskiej-Sauermann do dalszych etapów postępowania doktorskiego.

Sosnowiec, 29.12.2024

KIEROWNIK
Katedry i Zakładu Chemii Klinicznej
i Diagnostyki Laboratoryjnej
Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach
K. Komosińska-Vassev
prof. dr hab. n. med. i n. o zdrowiu
Katarzyna Komosińska-Vassev