



UNIwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

KATEDRA STOMATOLOGII DZIECIĘCEJ
ZAKŁAD STOMATOLOGII GRUP RYZYKA

ul. Bukowska 70
60-812 Poznań

tel. 61 854 70 53

Poznań, 9.12.2021

RECENZJA

rozprawy doktorskiej

lek. dent. Katarzyny Morawskiej

pt. „Analiza wybranych parametrów stresu oksydacyjnego i stanu zapalnego w ślinie i krwi pacjentów z autoimmunizacyjnym zapaleniem tarczycy”

Zaburzone stężenie hormonów tarczycy, podwyższony poziom przeciwciał tarczycowych, ogólnoustrojowe stany zapalne oraz przewlekłe podwyższone poziomy reaktywnych form tlenu w przebiegu autoimmunizacyjnego zapalenia tarczycy doprowadzają do licznych powikłań ogólnoustrojowych. Aktualnie istnieją nieliczne doniesienia naukowe odnoszące się do dysfunkcji gruczołów ślinowych u chorych z tym schorzeniem. Niewątpliwie jednak nieprawidłowości dotyczące ilości oraz składu wydzielanej śliny posiadają negatywny wpływ zarówno na zdrowie jamy ustnej, jak i kondycję całego organizmu. Stąd też niezwykle ważne wydaje się poznanie mechanizmów doprowadzających do zaburzenia funkcji gruczołów ślinowych pacjentów chorujących na autoimmunizacyjne zapalenie tarczycy. Dlatego w opinii recenzenta wybór tematu dysertacji jest w pełni uzasadniony w aspekcie zarówno klinicznym jak i naukowym.

Przedstawiona do recenzji praca doktorska lek. dent. Katarzyny Morawskiej, opracowana pod kierunkiem Promotora prof. dr hab. n. med. Anny Zalewskiej oraz Promotora pomocniczego dr n. med. Mateusza Maciejczyka, stanowi cykl dwóch oryginalnych publikacji napisanych w języku angielskim. Praca pierwsza pt. „Enhanced salivary and general oxidative stress in Hashimoto's thyroiditis women in euthyrosis” była opublikowana, w 2020 roku, w „Journal of Clinical Medicine” (IF=4,241; MNiSW=140), natomiast publikacja druga pt. „Cytokine/chemokine/growth factor profiles contribute to understanding the pathogenesis of the salivary gland dysfunction in euthyroid Hashimoto's

thyroiditis patients” zamieszczona została, w 2021 roku, w „Mediators and Inflammations” (IF=4,711; MNiSW=100). Łączna punktacja IF cyklu prac to 8,952; natomiast MNiSW wynosi 240. W obu pracach Doktorantka była pierwszym Autorem z udziałem własnym szacowanym na 67-70%. Ponadto dorobek naukowy Doktorantki obejmuje jedną pracę, która nie została włączona do rozprawy doktorskiej (IF=3,303; MNiSW=140), jedno polskie streszczenie zjazdowe oraz współautorstwo w skrypcie pt. „Endodoneja krok po kroku”.

Rozprawa doktorska została napisana przez lek. dent. Katarzynę Morawską zgodnie z ogólnie przyjętymi wymogami i łącznie liczy 80 stron. Obejmuje kolejno wykaz publikacji stanowiących rozprawę doktorską, podsumowanie dorobku naukowego Doktorantki, wykaz stosowanych skrótów i oznaczeń, wstęp, omówienie obu prac składających się na rozprawę, streszczenie zarówno w języku polskim jak i angielskim, kopie publikacji stanowiących rozprawę, piśmiennictwo, informacje o charakterze udziału współautorów w publikacjach wraz z szacunkowym określeniem procentowego wkładu każdego z nich i oświadczeniami o zgodzie na wykorzystanie publikacji w rozprawie doktorskiej. Na końcu opracowania zamieszczono kopię zgody Komisji Bioetycznej Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku, którą uzyskano przed przystąpieniem do badań (uchwała nr R-I-002/386/2016).

W 8-stronnicowym wstępie Doktorantka przybliżyła czytelnikowi temat projektu badawczego opisując zagadnienia związane z wolnymi rodnikami tlenowymi i azotowymi, antyoksydantami oraz stresem oksydacyjnym, a także źródłami reaktywnych form tlenu w przebiegu autoimmunizacyjnej choroby tarczycy.

Cele badań zostały przejrzyście sformułowane przez Doktorantkę i w pierwszej publikacji dotyczyły oceny parametrów obrony antyoksydacyjnej oraz mierzalnych skutków stresu oksydacyjnego w ślinie niestymulowanej i stymulowanej oraz osoczu/erytrocytach pacjentów z AITD (autoimmunologiczną chorobą tarczycy) w stanie eutyreozy, jak również porównanie uzyskanych wyników z danymi pozyskanymi dla osób zdrowych stanowiących grupę kontrolną. Natomiast w drugiej publikacji cele badań odnosiły się do oceny stopnia występowania zaburzeń funkcjonowania gruczołów ślinowych oraz obecności subiektywnych i obiektywnych objawów dysfunkcji gruczołów ślinowych u pacjentek z AITD w stanie samoistnej eutyreozy, które nigdy nie zostały poddane leczeniu hormonalnemu. Ponadto postanowiono oszacować czy uzyskane stężenia wybranych cytokin, chemokin i czynników wzrostowych w ślinie mogą mieć związek z tempem wydzielania śliny niestymulowanej i objawami kserostomii. Należy podkreślić, iż ślinowe poziomy wybranych cytokin, chemokin i czynników wzrostowych w przebiegu autoimmunizacyjnej choroby tarczycy nie

były jak dotąd oznaczane, co Doktorantka podkreśliła w dysertacji. Stąd też badania można uznać jako pionierskie w tym zakresie.

W obu pracach materiał diagnostyczny stanowiła krew oraz ślina. W pracy pt. „Enhanced salivary and general oxidative stress in Hashimoto's thyroiditis women in euthyrosis” Doktorantka przeprowadziła analizę próbek uzyskanych od 45. kobiet z rozpoznaną autoimmunologiczną chorobą tarczycy, w tym od 24. pacjentek leczonych Eutyroxem oraz 21. chorych, które nie zostały poddane takiej terapii, a także od 45. ogólnie zdrowych kobiet z grupy kontrolnej. Natomiast w pracy pt. „Cytokine/chemokine/growth factor profiles contribute to understanding the pathogenesis of the salivary gland dysfunction in euthyroid Hashimoto's thyroiditis patients” w grupach badanej i kontrolnej znajdowało się po 25. kobiet, odpowiednio z rozpoznaną chorobą Hashimoto oraz ogólnie zdrowych dopasowanych pod względem wieku i BMI. Pacjentki z grupy badanej stanowiły chore zgłaszające się na wizyty kontrolne do Kliniki Endokrynologii, Diabetologii i Chorób Wewnętrznych Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku. Natomiast osoby z grupy kontrolnej pozyskiwane były z grupy pacjentów zgłaszających się na stomatologiczne wizyty kontrolne do Zakładu Stomatologii Zachowawczej Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku.

Doktorantka uzyskała bardzo ciekawe wyniki, których analiza skłoniła do podsumowania ich we wnioskach, które w pełni odpowiadają postawionym celom pracy.

W pierwszej publikacji wykazano, iż:

1. Ślinianki przyuszne i podżuchwowe u pacjentek z autoimmunizacyjną chorobą tarczycy w stanie eutyreozy cechowały się upośledzoną zdolnością do utrzymania równowagi redoks na poziomie obserwowanym w śliniankach kobiet z grupy kontrolnej.
2. Ślina pacjentek z AITD w eutyrozie wykazywała zmniejszony potencjał antyoksydacyjny. Co więcej, istotny wzrost stężenia zmodyfikowanych oksydacyjnie biomolekuł w ślinie niestymulowanej (NWS) i stymulowanej (SWS) sugeruje niewydolność bariery antyoksydacyjnej ślinianek w zwalczaniu nadmiernej produkcji reaktywnych form tlenu (RFT).
3. Stres oksydacyjny (OS) w NWS (ślinie niestymulowanej) i SWS (ślinie stymulowanej) u kobiet z AITD wydaje się być ściśle związany z zapaleniem w przebiegu autoimmunizacji, a nie ze stężeniem hormonów tarczycy czy hormonu tyreotropowego (TSH).

4. Funkcja wydzielnicza ślinianek podżuchwowych u pacjentek z AITD w stanie eutyreozy jest zmniejszona, co objawia się istotnym zmniejszeniem niestymulowanego wydzielania śliny.

Natomiast dane uzyskane w drugiej pracy skłoniły Doktorantkę do stwierdzenia, iż:

1. Redukcja wydzielania NWS przez pacjentki z AITD w stanie eutyreozy w porównaniu do kontroli jest wyrazem osłabionej funkcji gruczołów ślinowych. Co więcej obserwowane u 60% badanych pacjentek z AITD wydzielanie NWS poniżej 0,2 mL/min jest klinicznym dowodem dysfunkcji sekrecyjnej gruczołów ślinowych.
2. Nasilenie dysfunkcji wydzielniczej gruczołów ślinowych jest ściśle związane ze stężeniem przeciwciał.
3. Kliniczne objawy niewydolności gruczołów ślinowych pogłębiają się z czasem trwania choroby.
4. Ocena stężeń badanych cytokin w ślinie i osoczu pacjentek z chorobą Hashimoto (HT) w stanie eutyreozy nie wskazuje na dominację żadnej z odnóg odpowiedzi immunologicznej.
5. Interleukina 6 (IL-6) i interleukina 1 (IL-1) oraz INF- γ (interferon gamma), TNF- α (czynnik martwicy nowotworów alfa), a także interleukina 12 (IL-12) mogą być potencjalnymi biomarkerami dysfunkcji gruczołów ślinowych w przebiegu AITD.
6. Zmiany zapalne i związana z nimi dysfunkcja gruczołów ślinowych nie jest związana z ogólnoustrojowym stanem zapalnym.
7. Ślinowa IL-12 (p40) może być pomocna w ocenie progresji autoimmunologicznego zapalenia tarczycy.

W opinii recenzenta poruszony przez Doktorantkę problem jest bardzo ważny, a podjęty projekt posiada duże walory poznawcze, gdyż przedstawione badania można uznać za nowatorskie. Przeprowadzone badania zostały wykonane ze znajomością nowoczesnego warsztatu naukowego. Uzyskane wyniki Doktorantka przedstawiła w sposób syntetyczny, czytelny i uporządkowany, a także dobrze je udokumentowała. Lek. dent Katarzyna Morawska uzyskała odpowiedzi na założone cele badania, które podsumowała w bardzo interesujących wnioskach. Zaprezentowana do oceny dysertacja stanowi logiczną całość oraz świadczy o bardzo dobrym przygotowaniu Doktorantki do prowadzenia badań naukowych oraz ich prezentacji. Ponadto, należy podkreślić umiejętność współpracy Doktorantki z innymi badaczami, czego dowodem jest współautorstwo w kilku opracowaniach, które zostały opublikowane w międzynarodowych czasopismach, ale także w skrypcie dla studentów.

Jednak z obowiązku recenzenta chciałabym zwrócić uwagę, iż w komentarzu do publikacji napisanej w języku polskim pojawiły się liczne uchybienia literowe. Ponadto Doktorantka w spisie piśmiennictwa przedstawiła dwukrotnie niektóre z publikacji (np. na stronie 59. pozycje 31 i 33 - Knaś M, Maciejczyk M, Waszkiel D, Zalewska A. Oxidative stress and salivary antioxidant. Dental and Medical Problems 2013;50:461-6 czy na stronie 61. pozycje 53 i 57 - Ayala A, Munoz MF, Arguelles S. Lipid peroxidation: production, metabolism, and signaling mechanism of malondialdehyde and 4-hydrokso-2-nonenal. Oxidative MEDicine and Cellular Longevity 2014;2014:360438). Dodatkowo opisując drugą publikację Autorka nie podała celów pracy, aczkolwiek znajdują się one w streszczeniu dysertacji oraz w oryginalnym opracowaniu zamieszczonym w czasopiśmie. Niemniej jednak przedstawione spostrzeżenia nie umniejszają wartości dysertacji, gdyż wszystkie elementy obu opublikowanych oryginalnych prac zostały prawidłowo przygotowane oraz zaprezentowane.

Podsumowując niniejszą recenzję uważam, iż przedłożona mi do oceny praca doktorska spełnia wymagania stawiane rozprawom na stopień doktora nauk medycznych określone w art. 187 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (t.j. Dz. U. z 2021 r., poz. 478). Stąd też zwracam się do Wysokiego Senatu Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku z wnioskiem o przyjęcie pracy i dopuszczenie lek. dent. Katarzyny Morawskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego, w tym o dopuszczenie do publicznej obrony oraz jej wyróżnienie.

Z wyrazami szacunku

Kierownik Zakładu
Stomatologii Grup Ryzyka
Dr hab. n. med. Karolina Gerreth