

dr hab. n. med. i n. o zdr. Elżbieta Cipora
Instytut Medyczny
Uczelnia Państwowa im. Jana Grodka w Sanoku
ul. Mickiewicza 21
38-500 Sanok

Sanok, 06.12.2022 r.

RECENZJA

rozprawy doktorskiej mgr inż. Joanny Szczepanik

przygotowanej w formie cyklu publikacji pod wspólnym tytułem:

„*Stan zapalny w chorobie Hashimoto na tle diety i poziomu aktywności fizycznej*”

pod kierunkiem prof. Akademii Kaliskiej, dr hab. Katarzyny Domaszewskiej

Przedstawiona do recenzji praca doktorska składa się z cyklu pięciu publikacji, spójnych tematycznie, opatrzonych wspólnym tytułem „Stan zapalny w chorobie Hashimoto na tle diety i poziomu aktywności fizycznej”. Publikacje te zostały wydane w latach 2019-2021. W tej grupie jedna praca uzyskała wskaźnik oddziaływania Impact Factor (IF) i jest indeksowana w bazie Journal Citation Reports (JCR), a pozostałe cztery punktowane są według wykazu Ministra Edukacji i Nauki (MEiN). Łączna punktacja za cykl publikacji wynosi 4,614 IF i 285 pkt. MEiN. W skład cyklu publikacji wchodzi następujące prace:

1. Szczepanik J., Podgórski T., Domaszewska K. (2021). The level of zinc, copper and antioxidant status in the blood serum of women with Hashimoto's thyroiditis. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 23;18(15): 7805 (IF 4,614, MEiN 140).
2. Szczepanik J., Domaszewska K. (2021). Does physical activity improve the functioning of the thyroid gland among people with subclinical or overt hypothyroidism? W: Ł. Biały, I. Młynarczuk-Biały (red.) *Advances in biomedical research - from cell-in-cell to skin diseases*. Wydawnictwo Naukowe TYGIEL sp. z o.o., Warszawski Uniwersytet Medyczny, Lublin-Warszawa: 115-124 (20 pkt. MEiN).
3. Szczepanik J., Graczyk S., Domaszewska K. (2020). Level of selected pro-inflammatory markers in middle-aged women with Hashimoto's disease. *J Health Inequal* 2020; 6 (1): 75-78 (100 pkt. MEiN).
4. Tomczewska J., Domaszewska K. (2019). Ocena częstości stosowania diety bezlaktozowej u kobiet z chorobą Hashimoto. W: B. Wrzyszczyk, A. Danielewska (red.)

Biomedycyna i zagadnienia pokrewne. Tom 2, Wydawnictwo Naukowe TYGIEL sp. z o.o., Lublin: 114-120 (20 pkt. MEiN).

5. Tomczewska J. (2019). Choroba Hashimoto a współistnienie innych chorób, w tym dermatoz. Gabinet Prywatny 26 (1): 7-12 (5 pkt. MEiN).

Pani mgr inż. Joanna Szczepanik jest pierwszym Autorem we wszystkich przedłożonych do recenzji publikacjach. Podobnie we wszystkich pracach, zgodnie z zamieszczonymi oświadczeniami jest Autorem koncepcji badań, a w jednej publikacji Autorem korespondencyjnym, co świadczy o dużym zaangażowaniu Doktorantki. Natomiast Promotor - Profesor Akademii Kaliskiej, dr hab. Katarzyna Domaszewska jest Autorem korespondencyjnym w dwóch pracach, co stanowi wyraźne potwierdzenie faktu wspólnego obszaru badawczego, a jednocześnie dowodzi, iż Doktorantka prowadząc badania pod kierunkiem Promotora miała możliwość wzbogacenia swojej wiedzy i umiejętności na każdym etapie procesu badawczego.

Problematyka podjętych przez Doktorantkę badań jest bardzo aktualna z uwagi na fakt, iż choroba Hashimoto, czyli przewlekłe limfocytowe zapalenie tarczycy należy do grupy chorób o podłożu autoimmunologicznym. Zapada na nią coraz więcej osób młodych, często występuje u pacjentów z innymi chorobami z autoimmunoagresji.

Celem przedstawionych do recenzji cyklu publikacji była analiza wybranych wskaźników stresu oksydacyjnego oraz stanu zapalnego u osób z rozpoznaniem autoimmunologicznego zapalenia tarczycy typu Hashimoto oraz przedstawienie znaczenia aktywności fizycznej dla poziomu hormonów tarczycy, a także zdefiniowanie rodzaju aktywności zalecanej w niedoczynności tarczycy oraz ocena częstości stosowania diety bezlaktozowej i najczęściej występujących dolegliwości wśród osób z chorobą Hashimoto. Cel badań został określony wieloaspektowo, a przedstawione cztery hipotezy badawcze obejmują zakres badań.

Recenzowana praca składa się z czterech zasadniczych części, tj.: I. Autoreferat, II. Bibliografia, III. Streszczenie w języku polskim i angielskim, IV. Publikacje i oświadczenia współautorów.

W Autoreferacie, który został zamieszczony na 18-tu stronach, Autorka przedstawiła kolejno: wstęp, cel badań i hipotezy badawcze, metody badań, wyniki, dyskusję oraz wnioski. We wstępie zaprezentowała patomechanizm i objawy choroby Hashimoto oraz jej konsekwencje. Szczególną uwagę zwróciła na fakt, że zaburzenia odpowiedzi

immunologicznej, zwłaszcza wysokie miano przeciwciał przeciwko tyreoperoksydazie (aTPO) i tyreoglobulinie (aTG) spełnia istotną rolę w patogenezie tej choroby. Podkreśliła znaczenie przeciwciał jako istotnego czynnika aktywującego cytotoksyczne limfocyty, prowadząc do apoptozy komórek pęcherzykowych tarczycy. W procesie tym dochodzi również do zwiększenia wydzielania cytokin o charakterze zapalnym, tj. interleukiny 1, 2 i 6 (IL-1, IL-2, IL-6), czynnika martwicy nowotworów (TNF- α), interferonu (IFN- γ) przy jednoczesnym zmniejszeniu interleukiny 4, 5 i 10 (IL-4, IL-5, IL-10). W tej części dysertacji Autorka zwróciła uwagę również na inny aspekt - prawidłowe żywienie, które może mieć znaczenie dla przebiegu choroby Hashimoto. Laktoza występująca w produktach mlecznych, to dwucukier mogący zaburzać przebieg choroby. Jest ona również składnikiem syntetycznie podawanej tyroksyny i może wchodzić w reakcje lub upośledzać wchłanianie leków stosowanych w leczeniu niedoczynności tarczycy. Ograniczenie tego cukru w diecie prowadzi do obniżenia poziomu hormonu tyreotropowego (TSH). W sytuacji pacjentów, którzy mają nieuregulowany poziom TSH, wymagających zwiększonych dawek tyroksyny, z bólami brzucha i zaburzeniami wydalania należy rozważyć diagnostykę w kierunku nietolerancji laktozy, a w razie potrzeby zastosować dietę z eliminacją tego cukru. Kolejnym, bardzo słusznie wyartykułowanym przez Autorkę czynnikiem, który może mieć znaczenie w poprawie sytuacji zdrowotnej pacjentów z niedoczynnością tarczycy jest aktywność fizyczna, ponieważ ten rodzaj aktywności może mieć korzystny wpływ na funkcjonowanie tarczycy poprzez obniżenie stężenia TSH.

W dalszej części Autoreferatu scharakteryzowano proces prowadzenia badań na podstawie których został przygotowany cykl publikacji przedłożonych do recenzji. W procesie badawczym uwzględniono:

- 1) ocenę odpowiedzi prozapalnej oraz stresu oksydacyjnego;
- 2) częstość stosowania diety bezlaktozowej przez kobiety z rozpoznaną chorobą Hashimoto;
- 3) ocenę częstości występowania chorób i dolegliwości w grupie pacjentek z chorobą Hashimoto;
- 4) ocenę wpływu aktywności fizycznej na pracę tarczycy.

Należy podkreślić, że takie wyartykułowanie działań stanowi bardzo przejrzysty schemat procesu badawczego.

Na przeprowadzenie badań na podstawie których zostały przygotowane przedłożone do recenzji publikacje, Autorka otrzymała zgodę Komisji Bioetycznej przy Uniwersytecie Medycznym im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu (numer zgody: 326/16). Autorka

zapewniła, iż proces badawczy został przeprowadzony zgodnie z Deklaracją Helsińską. Wszystkie respondentki zostały poinformowane w sposób pełny i rzetelny o istocie, celu, przebiegu badań, korzyściach i ryzyku uczestnictwa w nich oraz wyraziły dobrowolną zgodę na udział w badaniach. Wybór metod badań oraz dobór grup badanych zostały dokonane w sposób prawidłowy. Należy podkreślić różnorodność zastosowanych metod. Stężenie cynku i miedzi w surowicy krwi określono metodą atomowej spektrometrii absorbcyjnej (AAS), natomiast stężenie interleukiny 1, interleukiny 6 oraz czynnika martwicy nowotworów alfa metodą immunoenzymatyczną ELISA. W celu określenia stężeń całkowitej zdolności antyoksydacyjnej osocza zastosowano metodę kalorymetryczną. Do oceny częstości stosowania diety bezlaktozowej oraz występowania chorób i dolegliwości u chorych z Hashimoto Autorka zastosowała metodę sondażu diagnostycznego z użyciem autorskiego kwestionariusza ankiety. Ocena wpływu aktywności fizycznej na pracę tarczycy została dokonana na podstawie analizy piśmiennictwa. Wskaźniki odpowiedzi prozapalnej oraz stresu oksydacyjnego były oznaczone w dwóch grupach: w grupie kobiet z chorobą Hashimoto i w grupie kontrolnej - zdrowych kobiet. W grupie osób badanych z rozpoznaną chorobą Hashimoto na podstawie badań lekarskich i podniesionym mianem przeciwciał przeciwarczycowych było 41 chorych kobiet, a w grupie kontrolnej 30 zdrowych kobiet. Bardzo starannie ustalono kryteria włączenia i wykluczenia z badań. Kryterium włączenia do badań w grupie chorych kobiet było: rozpoznanie choroby Hashimoto i podniesione miano przeciwciał przeciwarczycowych. Grupa kontrolna była dobrana do grupy badanej pod względem płci, masy ciała i wieku, a kryterium włączenia do badań w tej grupie było m.in.: niepalenie tytoniu, brak ciąży, nie przyjmowanie leków czy suplementów diety zawierających cynk lub miedź oraz nie występowanie chorób. Próbkę krwi do badań zostały pobrane i przechowywane zgodnie z przyjętymi zasadami. Stosowanie diety bezlaktozowej zostało ocenione u 113 kobiet, a częstość występowania chorób i dolegliwości u 42 respondentek z rozpoznaną chorobą Hashimoto. W analizach statystycznych zastosowano oprogramowanie Dell Statistica 13 oraz testy Shapiro-Wilka, U Manna-Whitneya. Analiza rang Spearmana została wykorzystana do obliczenia współczynników korelacji. Poziom istotności statystycznej ustalono na $p < 0,05$.

Ocena publikacji wchodzących w skład osiągnięcia naukowego

1. Szczepanik J., Podgórski T., Domaszewska K. (2021). The level of zinc, copper and antioxidant status in the blood serum of women with Hashimoto's thyroiditis. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 23;18(15): 7805. (IF 4,614, MEiN 140).

W pracy dokonano oceny wybranych wskaźników stresu oksydacyjnego oraz stężenia cynku i miedzi u kobiet z zapaleniem tarczycy Hashimoto. Porównanie poziomu cynku (Zn) i miedzi (Cu) oraz potencjału antyoksydacyjnego w obydwu grupach zostało zobrazowane w przejrzysty sposób w tabeli i opisane. Stwierdzono, że nie ma różnic w stężeniu Zn i Cu we krwi osób z chorobą Hashimoto w porównaniu do osób z grupy kontrolnej. Natomiast u osób z chorobą Hashimoto stwierdzono istotnie wyższe stężenie substancji reagujących z kwasem tiobarbiturowym (TBARS). Na podkreślenie zasługuje zastosowanie w pracy 54 pozycji dobrze dobranej literatury.

2. Szczepanik J., Domaszewska K. (2021). Does physical activity improve the functioning of the thyroid gland among people with subclinical or overt hypothyroidism? W: Ł. Biały, I. Młynarczuk-Biały (red.) *Advances in biomedical research - from cell-in-cell to skin diseases*. Wydawnictwo Naukowe TYGIEL sp. z o.o., Warszawski Uniwersytet Medyczny, Lublin-Warszawa: 115-124 (20 pkt. MEiN).

Na podstawie przeszukania 3 baz: PubMed, ScienceDirect, SpringerLink oraz strony Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) z zaleceniami i rekomendacjami Autorzy dokonali analizy wpływu aktywności fizycznej na pracę tarczycy. Jako słowa kluczowe użyto: „physical activity and thyroid disease”, „physical activity and hypothyroidism”, „exercise and hypothyroidism”. W wyniku przeprowadzonej analizy literatury stwierdzono, że osoby z niedoczynnością tarczycy powinny regularnie uprawiać aktywność fizyczną, ponieważ aktywność ta wpływa pozytywnie na regulację pracy tarczycy i poprawę samopoczucia.

3. Szczepanik J., Graczyk S., Domaszewska K. (2020). Level of selected pro-inflammatory markers in middle-aged women with Hashimoto's disease. *J Health Inequal* 2020; 6 (1): 75-78 (100 pkt. MEiN).

Celem badań była analiza wybranych markerów prozapalnych u kobiet z autoimmunologicznym zapaleniem tarczycy typu Hashimoto w porównaniu z grupą kobiet zdrowych. W wynikach badań w ujęciu tabelarycznym Autorzy przedstawili podstawowe

dane antropometryczne badanych kobiet (chorych i grupy kontrolnej) oraz średnie stężenia wskaźników prozapalnych we krwi, tj. interleukiny 1- β , interleukiny 6 i czynnika martwicy nowotworów TNF- α w tych grupach. Stwierdzono, że kobiety z chorobą Hashimoto charakteryzowały się istotnie wyższym stężeniem interleukiny 1- β oraz interleukiny 6, a także nieistotnie wyższym stężeniem TNF- α w porównaniu do osób zdrowych.

4. Tomczewska J., Domaszewska K. (2019). Ocena częstości stosowania diety bezlaktozowej u kobiet z chorobą Hashimoto. W: B. Wrzyszczyk, A. Danielewska (red.) Biomedycyna i zagadnienia pokrewne. Tom 2, Wydawnictwo Naukowe TYGIEL sp. z o.o., Lublin: 114-120 (20 pkt. MEiN).

Badaniem objęto 113 kobiet ze stwierdzoną chorobą Hashimoto. Celem badań była ocena częstości stosowania diety bezlaktozowej u kobiet z chorobą Hashimoto. Stwierdzono, że 22% badanych kobiet nie spożywało mleka i jego przetworów, 17% spożywało je tylko okazjonalnie, a 34,5% codziennie. W podsumowaniu oraz wnioskach Autorzy podkreślili, że dieta bezlaktozowa nie była powszechnie stosowana w badanej grupie osób. Zdiagnozowanie występowania nietolerancji laktozy i wdrożenie diety wyłączonej lub ograniczonej produkty mleczne może zmniejszyć wiele objawów towarzyszących chorobie Hashimoto i podnieść komfort życia osób chorych.

5. Tomczewska J. (2019). Choroba Hashimoto a współistnienie innych chorób, w tym dermatoz. Gabinet Prywatny 26 (1): 7-12. (5 pkt. MEiN).

W pracy, której Doktorantka jest jedynym Autorem, przedstawiono częstość występowania innych chorób i dolegliwości u kobiet z chorobą Hashimoto. W badaniu wzięło udział 42 kobiety u których stwierdzono jawną lub subkliniczną niedoczynność tarczycy i podwyższone miano anty-TPO. U zdecydowanej większości badanych kobiet (88,1%) występowały inne choroby, w tym choroby skóry. W tej grupie najczęściej były to: bielactwo, atopowe zapalenie skóry i łuszczyca. Do dolegliwości najczęściej zgłaszanych przez respondentki należały: zmęczenie i zaburzenia koncentracji, senność, osłabienie, problemy z pamięcią, spadki nastroju. Na podstawie przeprowadzonych badań Autorka stwierdziła, że osoby z chorobą Hashimoto powinny być pod kontrolą w zakresie występowania u nich innych przewlekłych chorób, ponieważ wczesna diagnoza takich chorób może ograniczyć dolegliwości i poprawić jakość życia.

Istotną częścią Autoreferatu jest dyskusja, która została przygotowana w sposób uporządkowany i przejrzysty. Na początku dyskusji Autorka przedstawiła w formie sześciu punktów główne ustalenia wypływające z przeprowadzonych badań. Następnie odniosła się do każdej z czterech hipotez badawczych weryfikując te hipotezy nie tylko poprzez badania własne, ale również poprzez badania innych autorów zajmujących się podobną problematyką. Istotnym elementem dyskusji było określenie mocnych stron i ograniczeń w badaniach własnych. Słusznie zostało podkreślone, iż mocną stroną zrealizowanych badań było zastosowanie analiz laboratoryjnych. Kolejną mocną stroną było odniesienie wyników badań własnych do wyników uzyskanych w grupie kontrolnej. Natomiast słabą stroną był brak odniesienia w badaniach z zastosowaniem analiz laboratoryjnych do wartości hormonów tarczycy badanych kobiet. Ponadto Autorka słusznie podkreśliła, że badania populacyjne na większej liczbie respondentów zapewniają większą rzetelność wyników.

Wnioski zostały przedstawione w formie pięciu zwięzłych punktów, wynikają z przeprowadzonych badań i stanowią podstawę do podejmowania działań o charakterze praktycznym. Działania te zostały przedstawione w implikacjach praktycznych. Ta część pracy stanowi pewnego rodzaju wskazówki dla pacjentów i pracowników ochrony zdrowia mające na celu poprawę jakości życia pacjentów z chorobą Hashimoto.

Bibliografia będąca częścią Autoreferatu, składa się z trafnie dobranych 83 pozycji piśmiennictwa, które zostały ułożone w kolejności alfabetycznej. Zdecydowaną większość piśmiennictwa stanowią publikacje anglojęzyczne. Wykaz piśmiennictwa uzupełnia bibliografię zamieszczoną w każdej z prac składających się na cykl publikacji przedstawionych do recenzji.

Synteza opracowania została zawarta w streszczeniu w języku polskim i języku angielskim. W ostatniej części rozprawy doktorskiej Autorka zamieściła kopie prac, które składają się na cykl publikacji stanowiących podstawę ubiegania się o stopień naukowy doktora oraz oświadczenia Współautorów.

Do obowiązków recenzenta należy wskazanie uchybień i sugestii dotyczących ocenianej rozprawy doktorskiej. W związku z tym:

- na stronie tytułowej u dołu zamiast „Kalisz 2022” zamieszczono „Poznań 2022”;
- na str. 8 podano błędną nazwę Uczelni wydającej zgodę Komisji Bioetycznej, a numer zgody podany w tej części pracy jest inny niż w dwóch ocenianych publikacjach;
- na str. 9 napisano, że w badaniach została wykorzystana „metoda ankietowa” zamiast „sondaż diagnostyczny”;

- na str. 10 wskazano, że ocenie podlegały publikacje przedstawiające wyniki badań osób z jawną subkliniczną pierwotną niedoczynnością tarczycy z wykluczeniem innych chorób, z ostatnich 10 lat przed publikacją, tj. z lat 2010-2020. Podobnie w treści artykułu zawarto taką informację. Jednak analizując wykazane w publikacji piśmiennictwo, zwraca uwagę fakt, że znalazły się w nim również pozycje, które ukazały się przed 2010 rokiem;
- w publikacji pt. „Ocena częstości stosowania diety bezlaktozowej u kobiet z chorobą Hashimoto” na rycinach nr 1 i nr 3 zamieszczono niepełne legendy;
- w dwóch załączonych do rozprawy doktorskiej oświadczeniach Współautorów brak jest podpisów;
- w pracy można zauważyć drobne błędy literowe i edytorskie.

Przedstawione uwagi i sugestie nie umniejszają wartości niniejszej dysertacji i powinny służyć jedynie doskonaleniu warsztatu badawczego Autorki.

Gratuluje Promotorowi i Doktorantce trafności wyboru tematu rozprawy doktorskiej, sposobu realizacji celu badań, a także przejrzystości przedłożonej do recenzji dysertacji. Praca posiada dużą wartość teoretyczną i praktyczną. Jednocześnie może stanowić podstawę do dalszego kontynuowania badań w tym zakresie. Powinna być skierowana do lekarzy i pracowników ochrony zdrowia, a wnioski z badań mogą ukierunkowywać profesjonalną opiekę nad osobami z chorobą Hashimoto.

Reasumując, stwierdzam, że przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska Pani mgr inż. Joanny Szczepanik zatytułowana „Stan zapalny w chorobie Hashimoto na tle diety i poziomu aktywności fizycznej” stanowi oryginalne rozwiązanie problemu naukowego oraz spełnia warunki określone w art. 187 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. 2022 poz. 574 t.j.).

W związku z powyższym zwracam się do Rady Naukowej Dyscypliny Nauki o Zdrowiu Akademii Kaliskiej im. Prezydenta Stanisława Wojciechowskiego o dopuszczenie mgr inż. Joanny Szczepanik do dalszych etapów postępowania o nadanie stopnia doktora w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki o zdrowiu.

Elżbieta Cipora

dr hab. n. med. i n. o zdr. Elżbieta Cipora