

Ocena pracy doktorskiej lek. Magdaleny Londzin-Olesik pt. Wpływ leczenia immunosupresyjnego na wybrane parametry układu antyoksydacyjnego u chorych na chorobę Gravesa- Basedowa z aktywną orbitopatią tarczycową.

Zaawansowana i postępująca orbitopatia w przebiegu autoimmunizacyjnych chorób tarczycy (OT)- najczęściej choroby Gravesa-Basedowa (chGB), bardzo rzadko jako objaw choroby Hashimoto, stanowi jeden z najtrudniejszych problemów klinicznych w endokrynologii. Niewystarczająca wiedza na temat patogenezы chGB i OT, mimo znacznego poszerzenia w ostatnich latach, sprawia, że w terapii stosujemy głównie znane od dziesięcioleci metody nieswoiste, których efekty są często niezadowalające, a które są obciążone licznymi działaniami niepożądanymi. Stąd potrzeba dalszych badań w tym obszarze jest uzasadniona.

Na rozprawę doktorską lek. Magdaleny Londzin-Olesik składa cykl trzech publikacji, których celem była ocena wpływu stanu tyreometabolicznego i leczenia immunosupresyjnego na wybrane parametry układu antyoksydacyjnego u pacjentów z chGB i aktywną OT.

Do grupy badanej włączono 56 pacjentów z chGB i aktywną klinicznie OT (CAS >3 pkt.) leczonych tyreostatykiem (tiamazol): 34 osób w stadium nadczynności tarczycy (Grupa AI) i 22 w eutyreozie (Grupa AII). Grupę kontrolną stanowiło 20 ochotników w porównywalnym przedziale wiekowym i podobnym rozkładzie płci. Pacjenci otrzymywali dożylnie 0.5g metyloprednizolonu przez 6 tygodni, a następnie 0.25g na tydzień do dawki całkowitej 4.5-6.0g. Po zakończeniu terapii dożylnej kontynuowano leczenie MP doustnie w dawce 24-32 mg/dobę przez 3 miesiące w dawkach stopniowo redukowanych. W grupach AI i AII badano całkowity potencjał antyoksydacyjny mierzony całkowitą zdolnością redukcji jonów żelaza przez osocze (FRAP) oraz wybrane składowe enzymatyczne i nieenzymatyczne układu antyoksydacyjnego: aktywność dysmutazy ponadtlenkowej (SOD), peroksydazy glutationowej (GPx), paraoksonazy-1 (PON-1), stężenie witaminy C i kwas moczowego oraz stężenia produktów peroksydacji lipidów: dialdehydu malonowego (MDA) i skoniugowanych dienów (CD). Wymienione parametry układu antyoksydacyjnego oraz metabolity peroksydacji lipidów oceniono w obu grupach przed leczeniem MP, po zakończeniu etapu dożylnej podaży oraz 3 miesiące po zakończeniu leczenia doustnym MP.

Wykazano istotnie wyższą FRAP zarówno w grupie AI, jak i AII w porównaniu do grupy kontrolnej (AII vs AI nieistotnie niższa). W grupie AI aktywność SOD i GPx oraz stężenia kwasu moczowego, MDA i CD były istotnie wyższe w odniesieniu do kontroli. Aktywność PON-1 i stężenie witaminy C w grupie AI były istotnie niższe w porównaniu do grupy kontrolnej. W grupie AII aktywność SOD oraz stężenie MDA i CD były nieistotnie niższe w stosunku do grupy AI oraz nieznamiennie wyższe w stosunku do grupy kontrolnej. Aktywność GPx w grupie AII była istotnie

wyższa w porównaniu do kontroli. Przed zastosowaniem MP wykazano zwiększenie aktywności SOD i GPx oraz stężenia kwasu moczowego, MDA i CD oraz obniżenie aktywności PON-1 i stężenia witaminy C. Steroidoterapia doprowadziła do normalizacji aktywności oraz stężenia większości badanych parametrów.

Na podstawie uzyskanych wyników lek. Magdalena Londzin-Olesik stwierdza, że nadczynność tarczycy u pacjentów z chGB z aktywną OT ma znaczący udział w powstawaniu stresu oksydacyjnego, na co wskazuje wzmożona peroksydacja lipidów oraz aktywacja układu antyoksydacyjnego, a eutyreozę charakteryzuje zmniejszenie aktywności oraz stężenia większości badanych składowych układu antyoksydacyjnego. Proces autoimmunizacyjny OT skutkuje zwiększeniem nasilenia stresu oksydacyjnego, a poprawie klinicznej podczas leczenia aktywnej orbitopatii kortykosteroidami towarzyszy redukcja stresu oksydacyjnego.

Praca doktorska lek. Magdaleny Londzin-Olesik jest 46 stronicowym wydrukiem komputerowym o typowej formie i układzie. Zawiera także 13 tabel, alfabetyczny spis używanych w tekście skrótów oraz anglojęzyczne streszczenie. Dołączono kopie cyklu 3 prac stanowiących podstawę dysertacji.

We wstępie przedstawiono aktualny stan wiedzy dotyczący epidemiologii, patogenezы chGB i OT, ze szczególnym uwzględnieniem roli stresu oksydacyjnego i leczniczego wpływu kortykosteroidów. Przedstawiono klarowne uzasadnienie do podjęcia badań i ich cel. Ta część pracy wskazuje na bardzo dobrą znajomość tematyki badań i napisana jest językiem zwięzłym i zrozumiałym.

Rozdział „Materiał i metody” zawiera klarowny opis grupy badanej z uwzględnieniem kryteriów włączenia i wyłączenia oraz schematu leczenia immunosupresyjnego. Doktorantka rzeczowo przedstawia metodykę zastosowanych oznaczeń biochemicznych.

Wyniki przedstawiono w trzech blokach tematycznych w tekście i w przejrzystych tabelach.

Dyskusja jest dogłębna. Świadczy o dobrej znajomości literatury i umiejętności omówienia uzyskanych wyników. Wnioski zebrane w 5 punktach wynikają z pracy, w większości stanowią podsumowanie jej wyników. Piśmiennictwo obejmuje 78 pozycji, w większości z ostatnich lat.

W czasie studiowania pracy nasunęły mi się następujące uwagi:

1. Liczbę wniosków można by ograniczyć do 3, poprzez połączenie 2 pierwszych i rezygnację z 4.
2. Sugestia zawarta we wniosku 5., dotycząca niezależnego od stanu tyreometabolicznego wpływu procesu autoimmunizacyjnego OT na nasilenie stresu oksydacyjnego, mogłaby być pełniej wyjaśniona poprzez rozszerzenie badań o grupę z chGB bez OT.
3. W tytule zamiana słowa „chorych” na „pacjentów” pozwoliłaby na uniknięcie powtórzenia.

4. Wydaje się, że określenie „autoimmunizacyjny” zamiast „autoimmunologiczny” jest trafniejsze, ze względu na podkreślenie patologicznego charakteru.

5. Skróty zawarte w wykazie i wyjaśnione przy pierwszym wprowadzeniu powinny być konsekwentnie stosowane.

Reasumując, jest to wartościowa praca, z dobrymi założeniami, rzetelnie wykonana na dużym materiale 56 pacjentów z chGB z OT, w oparciu o nowoczesną metodykę biochemicznych oznaczeń parametrów stresu oksydacyjnego. Niektóre z nich oznaczono w tej grupie chorych po raz pierwszy. Zwraca uwagę, że Doktorantka jest pierwszym autorem we wszystkich publikacjach składających się na rozprawę doktorską z 70% udziałem w ich powstaniu. Istotną wartość uzyskanych wyników potwierdza publikacja w renomowanym czasopiśmie zagranicznym o wysokim współczynniku oddziaływania (*IF*).

Dysertację doktorską lek. Magdaleny Londzin-Olesik oceniam bardzo wysoko. Rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art. 13 ust. 1 ustawy z dnia 14 marca 2003r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (t.j. Dz.U. z 2017r. poz. 1789). Wnioskuje o dopuszczenie Autorki do dalszych etapów przewodu doktorskiego.



Białystok 12.05.2021r.