



WARSZAWSKI UNIWERSYTET MEDYCZNY MEDICAL UNIVERSITY OF WARSAW

ZAKŁAD MEDYCZYNY SPOŁECZNEJ I ZDROWIA PUBLICZNEGO

**Recenzja rozprawy doktorskiej na stopień naukowy doktora nauk medycznych w
dyscyplinie biologia medyczna
mgr farm. Kariny Schönknecht**

**cykl prac nt. „Właściwości przeciwwirusowe i przeciwbakteryjne związków pochodzenia
naturalnego w chorobach infekcyjnych górnych dróg oddechowych”**

Od wielu lat dane publikowane przez Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego – Państwowy Zakład Higieny wskazują na fakt, iż najczęstszymi chorobami zakaźnymi w Polsce są infekcje dróg oddechowych, a większość z nich ma etiologię wirusową. Leczenie infekcji dróg oddechowych wywołanych przez wirusy w zdecydowanej większości ma charakter objawowy (wyjątek stanowi np. możliwość leczenia przyczynowego zachorowań wywołanych wirusami grypy). W leczeniu objawowym stosowane są preparaty o działaniu przeciwzapalnym, przeciwbólowym, przeciwgorączkowym, nawadnianie, spoczynkowy tryb życia, oraz, w zależności od charakteru kaszlu, leki wykrztuśne lub przeciwkaszlowe. Trzeba także podkreślić, że infekcje dróg oddechowych to dobry przykład tzw. „epidemiologicznej góry lodowej”, bowiem liczba raportowanych zakażeń jest zaniżona, co wynika z faktu, iż część pacjentów w ogóle nie zasięga porady lekarskiej, pozostając w domu i często lecząc się zgodnie z zaleceniami rodziny, znajomych lub farmaceuty. W naszym kraju od wielu lat obserwuje się narastające zjawisko samoleczenia, a także coraz częstsze stosowanie preparatów dostępnych bez recepty, również pochodzenia naturalnego.

Nie wszystkie tak chętnie kupowane przez pacjentów (w przypadku chorych dzieci – ich opiekunów) preparaty mają udowodnione korzystne działania w profilaktyce i leczeniu infekcji górnych dróg oddechowych, dlatego wybór tematu cyklu publikacji zaprezentowanego przez Kandydatkę uważam za interesujący, potrzebny i aktualny.

Wykaz publikacji stanowiących rozprawę doktorską obejmuje: 7 prac oryginalnych, spośród których Kandydatka w dwóch jest pierwszym autorem, wszystkie prace opublikowane w czasopismach recenzowanych krajowych i o zasięgu międzynarodowym (w tym w czasopismach: *Phytomedicine*, *Postępy Fitoterapii*, łącznie IF 4,785, 100 pkt MNiSzW) oraz 2 prace pogładowe, obie opublikowane w polskim czasopiśmie *Wiadomości Lekarskie* (22 pkt. MNiSzW), w jednej pracy Kandydatka jest pierwszym, a w drugiej pracy – drugim autorem. Tematyce związanej z prezentowanym cyklem Kandydatka poświęciła też dwa doniesienia zjazdowe, których jest współautorem.

W cyklu prac zostało poczynione założenie, iż jeśli wyciągi z niektórych roślin wykazują właściwości przeciwwirusowe, a w leczeniu ostrych infekcji górnych dróg oddechowych istotną rolę odgrywa własny, prawidłowo funkcjonujący układ odporności oraz ważna jest sprawna ewakuacja wydzieliny zapalnej z dróg oddechowych, to podawanie leków zawierających wyciągi z roślin o działaniu przeciwwirusowym, przeciwbakteryjnym, immunostymulującym oraz wspierającym sekretolizę i ewakuację wydzieliny z dróg oddechowych, powinno wspomagać leczenie chorób infekcyjnych górnych dróg oddechowych i przyczyniać się do złagodzenia objawów klinicznych i skrócenia czasu trwania choroby.

Kandydatka precyzyjnie sformułowała dwa cele badawcze: określenie potencjału przeciwwirusowego wybranych ekstraktów roślinnych oraz ocenę wpływu niektórych leków zawierających wyciągi roślinne na przebieg infekcji dróg oddechowych o etiologii wirusowej i/lub bakteryjnej.

Możliwe działanie przeciwwirusowe wyciągu ze świeżych liści aloesu drzewiastego (*Aloe arborescens*) Kandydatka udowodniła wobec wirusów Flu A, CA9, Para 3, nie stwierdzając działania przeciwwirusowego wobec wirusów RSV i Adeno 5. Aktywność przeciwwirusowa oceniana była w teście redukcji łysinek wirusowych (ang. *Plaque Reduction Assay*, PRA) lub poprzez analizę efektu cytopatycznego (ang. *cytopathogenic effect*, CPE). Kandydatka badała też preparat złożony, zawierający w swym składzie wyciąg z aloesu drzewiastego oraz sok z aronii i witaminę C, stwierdzając jego aktywność m.in. wobec wirusów grypy, nie stwierdzając tej aktywności wobec adenowirusa.

Kandydatka podsumowuje swoje badania w tym zakresie podkreślając, iż po raz pierwszy określono potencjał przeciwwirusowy zarówno czystego wyciągu z aloesu drzewiastego, jak i jego połączenia z witaminą C i sokiem z aronii. Kandydatka pozwala sobie na wysnucie wniosku, iż wczesne zastosowanie produktów, które zawierają zbadane przez nią substancje o wykazanym działaniu przeciwwirusowym może przyczyniać się do

hamowania rozprzestrzeniania się zakażenia. W podobny sposób jak złożona kompozycja z aloesu drzewiastego działa, co udowodniła Kandydatka, inny kompleks składający się z ekstraktu pelargonii, soku z bzu czarnego, beta-glukanów, glukonianu cynku oraz kwasu askorbowego (ang. *virus blocking factor*, VBF). Kompleks ten wykazywał działanie dawkozależne wobec wirusów grypy oraz RSV, mniej wyraźne wobec wirusa Para 3 i brak działania przeciwwirusowego wobec wirusa Adeno 5, co udowodniła w swych badaniach Kandydatka.

Ocena wpływu niektórych leków zawierających wyciągi roślinne na przebieg infekcji dróg oddechowych o etiologii wirusowej i/lub bakteryjnej została dokonana przez mgr farm. Karinę Schönknecht w czterech pracach stanowiących składowe przedstawianego cyklu. Kandydatka wykazała, że produkt zawierający wyciąg z aloesu drzewiastego, witaminę C oraz sok z aronii, stosowany profilaktycznie przez 14 dni u dzieci w wieku 3-12 lat z wywiadem obciążonym nawracającymi infekcjami dróg oddechowych zmniejsza liczbę tych infekcji (redukuje zapadalność na zakażenia górnych dróg oddechowych). Jako uwagę do tej części badania należy zgłosić małą liczbę badaną (60 pacjentów). Uzyskane wyniki są jednak spójne z tymi opisywanymi przez innych badaczy, do czego Kandydatka odnosi się w dyskusji. Za szczególnie interesującą uważam pracę, w której autorzy opisali badanie wieloośrodkowe, prospektywne, z grupą kontrolną, przeprowadzone na grupie 105 dzieci w wieku 4-16 lat i w grupie 547 pacjentów w wieku > 16 lat. W badaniu tym potwierdzono bardzo dobrą tolerancję leczenia z użyciem preparatu roślinnego zawierającego wyciąg z tymianku, pierwiosnka oraz tymol (*Extractum compositum spissum ex: Thymi herba et Primulae radice, Thymolum*) oraz jego skuteczność w redukowaniu takich objawów jak: nasilenie kaszlu, duszność, zmiany osłuchowe, ból w klatce piersiowej. W stosunku do porównywanej z lekiem roślinnym substancji, jaką był ambroksol wykazano, że terapia z użyciem preparatu roślinnego szybciej łagodzi kaszel oraz poprawia jakość snu u osób dorosłych. W kolejnej pracy, Kandydatka dowiodła, iż preparat zawierający wyciąg z bluszczu pospolitego (*Hedre helix l., folium*) wykazuje korzystny efekt w zmniejszaniu nasilenia kaszlu oraz pozostałych objawów ze strony układu oddechowego mierzonych w skali oceny ciężkości zapalenia oskrzeli (ang. *Bronchitis Severity Score*, BBS) u dzieci w wieku 2-12 lat.

Kandydatka analizuje krytycznie dostępne dane sugerujące stwierdzaną *in vitro* aktywność przeciwbakteryjną wybranych preparatów pochodzenia naturalnego, wskazuje także na zapisy zawarte w aktualnych polskich rekomendacjach leczenia pozaszpitalnych zakażeń układu oddechowego dopuszczające możliwość stosowania leków ziołowych

(leczenie objawowe kaszlu z użyciem preparatów zawierających wyciąg z liści bluszczu pospolitego). W podsumowaniu swoich prac, Kandydatka pisze, iż preparaty pochodzenia naturalnego (ziołowe) „są obecnie niedocenioną możliwością terapeutyczną do stosowania w infekcjach wirusowych i bakteryjnych dróg oddechowych, stosowanych wraz z leczeniem objawowym, w tym również do stosowania z antybiotykami i powinny być rekomendowane jako standard postępowania w profilaktyce i leczeniu zakażeń górnych dróg oddechowych o różnej etiologii, zarówno w monoterapii, jak i w leczeniu skojarzonym”. Wcześniej, w swoich pracach Kandydatka dowiodła dobrej tolerancji wybranych preparatów, jednak proponowałabym w czasie przygotowywania kolejnych publikacji szerzej omówić problem ewentualnych interakcji w przypadku politerapii.

Kandydatka wykazała się umiejętnością sformułowania hipotezy badawczej, zaplanowania oraz przeprowadzenia eksperymentu naukowego, zebrania i interpretacji uzyskanych wyników, zaprezentowania ich na forum krajowym i międzynarodowym w postaci artykułów opublikowanych w recenzowanych czasopismach, jak i doniesień zjazdowych prezentowanych na konferencjach naukowych. Kandydatka wykazała się też umiejętnością dyskusji, porównania swoich wyników do tych uzyskiwanych przez innych autorów, umiejętnością wskazania na walory i ograniczenia swoich publikacji i badań. Każda z publikacji opatrzona jest bogatą listą cytowanego piśmiennictwa, aktualnego, prawidłowo dobranego.

Na podkreślenie zasługuje umiejętność nawiązywania przez Kandydatkę współpracy naukowej, o czym świadczy fakt, iż opublikowane w prezentowanym cyklu prace powstały przy współudziale badaczy z ośrodków uniwersyteckich i instytutów naukowych w kraju (m.in. we Wrocławiu, Rabce, Warszawie) jak i za granicą (m.in. w Wiedniu). Dotychczasowa działalność naukowa Kandydatki dowodzi też, iż możliwa jest efektywna i transparentna współpraca lekarzy, farmaceutów, badaczy oraz przemysłu.

Cykl publikacji został przygotowany rzetelnie, z dbałością o szczegóły graficzne, napisany jest poprawnym językiem, choć kandydatka nie ustrzegła się drobnych błędów. Na str. 19 Kandydatka pisze o „szczepie wirusa grypy typu A H1N1” oraz o „szczepie Yamagata”, nie są to poprawne terminy, wyróżnia się bowiem typy wirusa grypy (np. typ A, typ B), podtypy wirusa grypy typu A (np. podtyp H1N1) oraz linie wirusa grypy typu B (np. linię Yamagata). Na str. 25 Kandydatka używa sformułowania „redukcja zachorowalności” w odniesieniu do zachorowań na infekcje dróg oddechowych u dzieci, poprawne byłoby zastosowanie terminu „redukcja zapadalności”. Na stronie 32 Kandydatka pisze o „czynniku etiologicznym kaszlu”, proponowałabym użycie sformułowania „przyczyna kaszlu”,

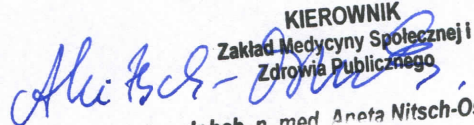
zachowując termin „czynnik etiologiczny” dla tego, który wywołuje chorobę (kaszel jest objawem).

Ponadto, przy cytowaniu stron internetowych konieczne jest podanie daty wejścia i zacytowania, czego Kandydatka nie uczyniła. Należy także ujednoczyć zapisy w piśmiennictwie - raz stosowane są skróty czasopism, innym razem – pełne nazwy czasopism.

Wskazane wyżej niedociągnięcia nie wpływają w sposób znaczący na pozytywną ocenę merytoryczną zaprezentowanego cyklu prac.

Podsumowując, stwierdzam iż przedstawiony do oceny cykl prac spełnia wszystkie kryteria stawiane rozprawom na stopień doktora nauk medycznych i wnioskuje do Wysokiej Rady Wydziału Lekarskiego I Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu o dopuszczenie mgr farm. Kariny Schönknecht do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Warszawa, dnia 5 listopada 2018 roku


KIEROWNIK
Zakład Medycyny Społecznej i
Zdrowia Publicznego
dr hab. n. med. Aneta Nitsch-Osuch
dr hab. n. med. Aneta Nitsch-Osuch