



UNIwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Katedra i Zakład Farmakoeconomiki i Farmacji Społecznej

ul. Dąbrowskiego 79
60-529 Poznań

tel. 061 854 68 95/94
fax 061 854 68 94
e-mail: elapharm@ump.edu.pl

Poznań 05.11.2018

OCENA

rozprawy doktorskiej mgr farm. Kariny Schönknecht

Phytopharm Klęka SA Nowe Miasto - PNSMBN

wykonanej

w III Katedrze Pediatrii Kliniki Chorób Zakaźnych i Neurologii Dziecięcej
Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu.

Promotor: prof. dr hab. n. med. Wojciech Służewski

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

Infekcje dróg oddechowych (URTI - upper respiratory tract infection) należą do często diagnozowanych chorób zarówno u dzieci jak i u dorosłych.

W chorobach tych konieczne jest stosowanie indywidualizacji terapii z uwzględnieniem wieku, ponieważ dzieci są szczególnie narażone na nawroty infekcji górnych dróg oddechowych, co wynika z niedostatecznie wykształconego układu odpornościowego, a u ludzi starszych obserwujemy upośledzenie funkcji układu immunologicznego oraz zmiany w układzie oddechowym na skutek zachodzących procesów starzenia się organizmu.

Należy zawsze rozważyć, iż dołączenie do standardowej terapii stosowanej w tej populacji, dodatkowych leków (np. stosowanych w terapii ostrych infekcji URTI) może wywołać objawy jatrogenne.

Przyczyną infekcji URTI w 90% są wirusy, stąd zaleca się leczenie objawowe - podaje się leki przeciwgorączkowe i przeciwzapalne, należy stosować zbilansowaną dietę, nawodnienie organizmu oraz odpoczynek. Stosowanie antybiotyków nie jest wskazane, natomiast można podawać z dobrym skutkiem naturalne surowce roślinne o działaniu objawowym - leki wykrztuśne, mukolityczne, sekretolityczne, oraz preparaty działające rozkurczowo na mięśnie gładkie dróg oddechowych. Przy uporczywym kaszlu stosuje się preparaty zawierające słuzy roślinne (korzeń prawoślazu). Mają one właściwości powlekające górne drogi oddechowe, dzięki czemu łagodzą podrażnienia, poza tym rozpuszczają zalegającą w górnych drogach oddechowych wydzielinę ułatwiając jej usuwanie.

Związki czynne zawarte w preparatach roślinnych wpływają poza tym stymulująco na układ odpornościowy, oraz posiadają zdolność hamowania replikacji wirusów w komórkach gospodarza.

Biorąc powyższe pod uwagę uważam, że zagadnienia, którymi zajęła się Doktorantka są istotne ze względu na konieczność poszukiwania nowych, skutecznych terapii przeciwwirusowych z kręgu leków pochodzenia roślinnego.

Przedstawiona do oceny praca składa się z cyklu 7 prac opublikowanych w takich czasopismach jak Wiadomości Lekarskie (3 prace), Phytomedicine (1 praca), Czasopismo Aptekarskie (1 praca), Postępy Fitoterapii (1 praca), Planta Med. (1 praca), oraz dwóch prac poglądowych opublikowanych w Wiadomościach Lekarskich, o łącznym indeksie **MNiSW=122**. Doktorantka w 3 pracach jest pierwszym autorem.

Jedna z prac, opublikowanych w Phytomedicine 2015,2,937 ma 40 pkt. MNiSW.

Doktorantka dołączyła omówienie prac składających się na rozprawę doktorską, wykaz skrótów stosowanych w pracach, wstęp, założenia i cel pracy, podsumowanie osiągnięć badawczych, dyskusja, wnioski, 104 pozycje piśmiennictwa (w większości z ostatnich 5 lat), dobrane właściwie, streszczenie w języku polskim i angielskim, zgodę komisji bioetycznej, oraz oświadczenia wszystkich współautorów prac o wkładzie własnym w tworzeniu cytowanych prac.

Celowo przedstawiłam tak dokładnie spis treści, aby zapoznać zainteresowanych z przedstawionymi do oceny pracami i wyrobić pogląd na duży wkład pracy, jakiej podjęła się Doktorantka.

We wstępie mgr Karina Schönknecht przedstawia rys historyczny na temat fitoterapii, podkreślając, że od zawsze fitoterapia zajmowała się zastosowaniem środków leczniczych pochodzenia roślinnego w profilaktyce i w leczeniu chorób.

W dalszej części wstępu podkreśla, że infekcje górnych dróg oddechowych są powszechnym problemem zdrowotnym zarówno u dzieci jak i dorosłych. Wskazuje, że przyczyną infekcji górnych dróg oddechowych są najczęściej wirusy o różnej klasyfikacji. Zapoznaje czytelnika z metodami leczenia infekcji wirusowych wskazując na podawanie leków objawowych oraz wyciągów roślinnych o udowodnionej aktywności przeciwwirusowej (np. bez czarny). W dalszej części wstępu podkreśla rolę substancji roślinnych w leczeniu infekcji górnych dróg oddechowych, które wykazują działanie immunomodulujące, przeciwzapalne, sekretolityczne, przeciwbakteryjne i przeciwwirusowe wskazując, iż zapotrzebowanie na nowe substancje i nowe połączenia ekstraktów roślinnych jest wysokie ze względu na ograniczone możliwości leczenia chorób wirusowych.

Wstęp kończą konkluzje jak ważne są badania potencjału przeciwwirusowego substancji pochodzenia naturalnego, które mogłyby być zastosowane w leczeniu chorób infekcyjnych górnych dróg oddechowych.

Cel pracy jest najważniejszym elementem każdej rozprawy, stąd powinien być sformułowany jasno i krótko i tak został określony. Założenia badawcze w cytowanych pracach zostały przedstawione poprawnie.

Doktorantka do zrealizowania postawiła sobie dwa ambitne cele:

1. **Określenie potencjału przeciwwirusowego wybranych ekstraktów roślinnych** - ten cel został zrealizowany w pracach opublikowanych w: Postępy Fitoterapii 2014,3,127-135; Phytomedicine 2015,22,911-920 oraz Wiadomości Lekarskie 2016,69,3,499-511.

Autorka stwierdza, że za efekt terapeutyczny (działanie immunostymulujące, przeciwwirusowe) wyciągu z liści aloesu odpowiadają synergistycznie działające związki czynne o dużej aktywności - glikoproteiny i polisacharydy.

Autorka wykazała również przeciwwirusowe działanie acemannanu (główny polisacharyd wyizolowany z żelu aloesowego) i wskazała, że za jego działanie odpowiedzialny jest mechanizm związany z hamowaniem lub modyfikacją glikozylacji glikoprotein wirusa HIV, być może przez supresję alfa – glukozydazy 1.

Przeanalizowała i potwierdziła aktywność przeciwwirusową wyciągu z aloesu drzewiastego przeciwko wirusom, które są częstą przyczyną URTI.

W kolejnej pracy opublikowała dane dotyczące wpływu preparatu złożonego zawierającego wyciąg z aloesu drzewiastego, soku z aronii i witaminy C na aktywność przeciwwirusową. Autorka w podsumowaniu konkluduje, że stosowanie pomocniczo produktów zawierających wyciąg z aloesu drzewiastego już przy pierwszej infekcji wirusowej może prowadzić do hamowania rozprzestrzeniania się wirusa.

Doktorantka potwierdziła również działanie przeciwwirusowe innego preparatu złożonego składającego się z ekstraktu pelargonii, soku z bzu czarnego beta - glukanów 1,3/1,6 glukonianu cynku i kwasu askorbowego, twierdząc, że za to działanie odpowiedzialne są flawonoidy.

2. **Ocena wpływu niektórych leków zawierających wybrane wyciągi roślinne na przebieg infekcji dróg oddechowych o etiologii wirusowej i/lub bakteryjnej** - wyniki badań służące realizacji drugiego celu badawczego opublikowano w Wiadomościach Lekarskich 2017,71(6),1026-1033, 2015,68(2),139-144, Czasopismo Aptekarskie 2015,3 (255) oraz Planta Med. 2007;73-P 034.

W wymienionych pracach opublikowała rezultaty swoich badań wskazujące na potencjał immunomodulujący substancji wchodzących w skład preparatów złożonych takich jak Aloes, kwas askorbinowy i Aronia, jednocześnie wskazując na ich skuteczność terapeutyczną w leczeniu ostrych zakażeń dróg oddechowych u dzieci.

Przeprowadziła też **pionierskie badania** porównawcze Bronchosolu (zawierającego w składzie wyciąg z ziela tymianku, korzenia pierwiosnka oraz tymolu) z chlorowodorkiem ambroksolu, wskazując na większą skuteczność syropu pochodzenia naturalnego.

Charakter innowacyjny mają badania dotyczące określenia skuteczności i tolerancji leczenia kaszlu towarzyszącego infekcjom dróg oddechowych z zastosowaniem *Hederae helicis folii extractum siccum*. Badania wykazały, iż substancja czynna (wyciąg suchy z liści bluszczu) redukuje kaszel towarzyszący infekcjom dróg oddechowych.

Materiał i metodyka badań w opublikowanych pracach zostały opisane przejrzysto i nie budzą zastrzeżeń.

Wyniki badań zostały przedstawione niezwykle skrupulatnie, a ich interpretacja nie budzi zastrzeżeń.

W dyskusji mgr Karina Schönknecht dokonuje drobiazgowej analizy uzyskanych wyników, które poddaje dyskusji z danymi literaturowymi. Dyskusja jest dowodem, że Doktorantka orientuje się w tematyce, potrafi dokonać krytycznej oceny wskazując na ograniczenia przedstawionych badań.

Pracę kończy podsumowanie z wnioskami, wskazującymi, że badane substancje hamują rozprzestrzenianie się infekcji i skracają czas jej trwania, co potwierdzają również obserwacje kliniczne. Autorka stwierdza, że aktywność przeciwwirusowa i przeciwbakteryjna jest zdecydowanie większa w przypadku zastosowania preparatów złożonych zawierających aktywne składniki roślinnych wyciągów.

W podsumowaniu Doktorantka wskazuje na znaczny, niewykorzystany potencjał fitoterapii w leczeniu URTI.

Z obowiązku recenzenta pragnę zwrócić uwagę na pewne nieścisłości:

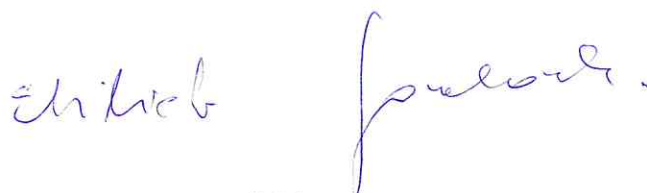
1. nie wszystkie skróty użyte w pracy znajdują się w wykazie stosowanych skrótów np. str. 32, 44 – OZO,
2. dyskusję i wnioski należało przedstawić jako oddzielny rozdział opracowania,
3. na str. 33 w pkt.3.3 Doktorantka przedstawia podsumowanie najważniejszych wniosków – dla czytającego jest to kolejne streszczenie pracy,
4. praca zawiera wiele literówek, np. str. 45 poprawna nazwa ambroksol a nie amroksol.

Niezależnie od powyższych drobnych niedociągnięć pracę oceniam pozytywnie. Szczególnie pragnę podkreślić, iż dysertacja, która składa się z cyklu opublikowanych prac jest cennym źródłem informacji na temat zastosowania związków roślinnych w leczeniu infekcji wirusowych dróg oddechowych, a uzyskane przez Doktorantkę rezultaty mogą być rekomendacją, aby leki roślinne o potwierdzonej skuteczności terapeutycznej znalazły się w standardach postępowania w leczeniu infekcji dróg oddechowych.

Podsumowując, uważam, że praca doktorska Pani mgr farm. Kariny Schönknecht niesie dużą wartość poznawczą zarówno w sferze teoretycznej jak i praktycznej stanowiąc wkład w rozwój medycyny.

Stawiam wniosek i proszę Wysoką Radę o dopuszczenie Kandydatki do dalszych etapów przewodu doktorskiego, uważam, że przedstawiona do oceny praca doktorska spełnia warunki określone w Ustawie o stopniach naukowych i tytule naukowym (Dz.U. 2003 nr 65 poz. 595 ze zm.) oraz w Rozporządzeniu MNiSW z dnia 19 stycznia 2018 r.

UNIWERSYTET MEDYCENY
Im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
Katedra i Zakład Farmakoeconomiki
i Farmacji Społecznej
60-529 Poznań, ul. Dąbrowskiego 79
tel. 061 854 68 95/94, fax 061 854 68 94


prof. dr hab. farm.
Elżbieta Nowakowska