



Politechnika  
Wroclawska

Politechnika Wroclawska  
Wydział Chemiczny

Wybrzeże Wyspiańskiego 27  
50-370 Wrocław  
<https://wch.pwr.edu.pl>

Wrocław, 15.02.2023

Prof. dr hab. inż. Kazimiera A. Wilk  
Katedra Inżynierii i Technologii Procesów Chemicznych  
e-mail: [kazimiera.wilk@pwr.edu.pl](mailto:kazimiera.wilk@pwr.edu.pl)  
tel. +48 696 613 668

**Recenzja rozprawy doktorskiej mgr Katarzyny Jacyszyn**  
**pt. *Ocena działania plastrów mikroigłowych wykonanych z kwasu hialuronowego***  
***w działaniu przeciwzmarszczkowym oraz w zwalczaniu objawów starzenia się skóry***  
***i ich wpływu na poprawę jakości skóry***  
Promotor: dr hab. Mirosław Sopol

#### WPROWADZENIE

Projektowanie, wytwarzanie i ocena nowych systemów dostarczania przezskórnego substancji bioaktywnych wpisuje się w światowe trendy badawcze i stanowi innowacyjne wyzwanie naukowe dla wielu renomowanych zespołów na świecie. Szczególnym wyzwaniem badaczy od szeregu dekad cieszy się kwas hialuronowy (KH), kluczowy produkt naturalny o unikatowych właściwościach (np. ze względu na bezpieczeństwo stosowania, działanie ochronne czy biogodność), a także jako polimer o niepowtarzalnym charakterze swoich cząsteczek (tutaj: hydrofilowość, wzmożona tendencja do hydratacji wody, aktywność biologiczna na powierzchniach międzyfazowych). Jest to jeden z najcenniejszych chemikaliów specjalistycznych (ang. *Fine Chemicals*), który znalazł zastosowanie zarówno w medycynie, nanomedycynie oraz farmacji, jak i w medycynie estetycznej oraz kosmetyce. KH był szeroko badany jako materiał do implantacji, a także jako blok budulcowy nośników leków. W obszarze zastosowań kosmetycznych jako produkt hydrofilowy wymaga zaprojektowania docelowej formułacji funkcjonalnej, głównie o działaniu nawilżającym i przeciwstarzeniowym (żele, hydrożele i emulżele, emulsje kosmetyczne i wielokrotne, koncentraty i roztwory koloidalne). Należy tu przywołać również technologię plastrów mikroigłowych, która zgodnie z danymi literaturowymi jest jedną z najbardziej innowacyjnych metod podania makrocząsteczek o ograniczonej zdolności przenikania przez warstwę rogową skóry. Tematyka pracy doktorskiej mgr Katarzyny Jacyszyn, dotycząca badań nad oceną przydatności mikroigieł na bazie KH w kosmetyce dokładnie wpisuje się w wyżej zasygnalizowany obszar aktywności naukowej. Mgr K. Jacyszyn wykonała swoją pracę w Instytucie Kosmetyki Wyższej Szkoły Fizjoterapii we Wrocławiu a jej promotorem był dr hab. Mirosław Sopol z Zakładu Nauk Podstawowych na Wydziale Nauk o Zdrowiu z Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu.

#### OPINIA MERYTORYCZNA

Materia treściowa rozprawy obejmuje 174 stron i jej zamysł kompozycyjny składa się z tradycyjnego wstępu teoretycznego, starannie opisanej części eksperymentalnej i metodologicznej,

szczegółowego omówienia i dyskusji wyników, dobrze udokumentowanych wniosków, a także zestawu niezbędnych załączników. Całość jest starannie omówiona proceduralnie, dobrze umotywowana i zinterpretowana na gruncie doniesień literaturowych i patentowych. Bardzo bogata bibliografia obejmuje 299 pozycji przeważnie anglojęzycznej światowej literatury. Źródła literaturowe stanowią merytorycznie uzasadnioną dokumentację działań naukowo-badawczych podjętych przez Doktorantkę. Dobór materiałów źródłowych jest uzasadniony i prawidłowy. W części teoretycznej pracy Autorka w sposób kompetentny dokonała opisu zagadnień, związanych ze stanem wiedzy na temat następujących tematów: (i) kwas hialuronowy, jego struktura i właściwości fizykochemiczne i biologiczne; (ii) występowanie KH w naturze i organizmie człowieka; (iii) synteza, degradacja i rola KH w organizmie człowieka; (iv) zastosowanie KH w medycynie estetycznej, chirurgii plastycznej oraz w kosmetologii; (v) mikroigły w kosmetologii, w tym mikroigły rozpuszczalne (np. z KH) – rodzaje i mechanizmy dostarczania substancji bioaktywnych. Część literaturowa dowodzi bardzo dobrej znajomości omawianych zagadnień przez Autorkę.

Głównym celem recenzowanej pracy doktorskiej była kompleksowa ocena efektywności i bezpieczeństwa działania plastrów mikroiglowych z kwasu hialuronowego w procesie zarówno przeciwdziałania efektom starzenia skóry, jak i usuwania tych objawów, a w rezultacie i poprawy stanu fizjologicznego skóry. Miejscowa aplikacja KH na skórę w postaci typowych formułacji kosmetycznych choć nieinwazyjna jest stosunkowo mało skuteczna ze względu na powierzchniowe działanie na skórę makrocząsteczki kwasu. Dlatego mgr K. Jacyszyn w swoich badaniach zastosowała bardzo nowoczesną, również nieinwazyjną i prostą w stosowaniu, technologię plastrów mikroiglowych z KH. Zaproponowane przez Autorkę podejście badawcze ma cechy nowości naukowej i niewiele jest doniesień w literaturze na temat oceny skuteczności i bezpieczeństwa podawania przezskórnego KH w formie ww. nośnika. W tym kontekście trafność podjętej problematyki badawczej nie wzbudza żadnych zastrzeżeń. Badanymi parametrami kontrolnymi wpływającymi na wzrost nawilżenia i poprawy stanu skóry w recenzowanej pracy były: ilość wypijanej wody, wiek probantów i stan ocenianej skóry przed i po zastosowaniu plastrów. Autorka skorelowała również wyniki badań biofizycznych z subiektywną oceną poprawy jakości skóry, uzyskaną od probantów w oparciu o skalę GAIS (ang. *Global Aesthetic Improvement Scale*). I stosownie do tak ustawionego wektora badawczego, Doktorantka skupiła się na analizie mikroskopowej plastrów i na określeniu czasu rozpuszczania igieł oraz zmian w morfologii plastrów i igieł. Następnie wykonane zostały badania sensoryczne z udziałem probantów, prawidłowo selekcjonowanych w oparciu o ustalone prawnie i opisane szczegółowo kryteria, z udziałem 40 kobiet w wieku 22-43 lat, w czasie marzec-wrzesień 2022 r. Badania zostały przeprowadzone w Instytucie Kosmetologii Wyższej Szkoły Fizjoterapii we Wrocławiu. Badanie podmiotowe, tj. metodyka stosowania plastrów mikroiglowych), a także badanie przedmiotowe (tj. kliniczna ocena stanu skóry z wykorzystaniem metod biofizycznych, a także stosowanie skali poprawy estetycznego wyglądu skóry GAIS, zostały zastosowane w recenzowanej pracy prawidłowo i zgodnie z obowiązującymi zasadami.

Przechodząc do oceny wyników, uzyskanych przez Doktorantkę, należy podkreślić ogromny wkład pracy wymagającej szczególnej skrupulatności i zachowania dyscypliny badawczej. Zrealizowanie założonych ambitnych planów naukowo-badawczych uznaję za sukces Doktorantki. Pod względem merytorycznym praca jest zaprojektowana wzorowo a przeprowadzone badania umożliwiają na sformułowanie cennych spostrzeżeń i wniosków. W mojej ocenie szczególnymi atutami pracy mgr Katarzyny Jacyszyn są następujące wyróżniki:

1. Zgodnie z literaturą przedmiotu recenzowana praca doktorska ma elementy nowości naukowej. Osiągnięcia Autorki są cenne w świetle nowego wkładu do literatury przedmiotu z zakresu innowacyjnych technologii podania na skórę kwasu hialuronowego - polimeru hydrofilowego o ograniczonej zdolności przenikania przez warstwę rogową skóry - i godne podkreślenia. Stwierdzam równocześnie, że założenia badawcze są w pracy przedstawione w sposób kompetentny i zgodny z aktualnymi światowymi trendami naukowo-badawczymi.
2. Doktorantka w swoich eksperymentach stosowała prawidłową metodologię badawczą. Obrazowania plastrów wykonała za pomocą mikroskopu świetlnego oraz mikroskopu stereoskopowego. Zmiany w morfologii plastrów i igieł były obrazowane również z wykorzystaniem elektronowej mikroskopii skaningowej (ang *Scanning Electron Microscopy*, SEM). Przebieg zmian skórnych oraz reakcja skóry na stosowane plastry były dokumentowane fotograficznie. Selekcja probantów do oceny sensorycznej była przeprowadzona zgodnie z przyjętymi kryteriami a każda z uczestniczek otrzymała szczegółowe wytyczne, jak stosować badane plastry mikroigłowe. W sposób świadomy wszystkie probantki wyraziły zgodę na uczestnictwo w testach. 26.03.2019 roku Komisja ds. Etyki Badań Naukowych przy Wyższej Szkole Fizjoterapii we Wrocławiu wyraziła zgodę na przeprowadzenie badań do recenzowanej dysertacji. Każda z uczestniczek testów po zakończeniu stosowania plastrów wypełniła ankietę subiektywnej oceny poprawy jakości skóry, według skali GAIS. Badanie poziomu nawilżenia skóry oraz badanie szybkości przeznaskórkowej utraty wody TEWL (ang. *Transepidermal Water Loss*) zostały przeprowadzone z użyciem korneometru i tewametru. Poziom natłuszczenia skóry został określony przy pomocy sebumetru. Elastyczność skóry określona została przy użyciu reviskometru. Ponadto określono topografię powierzchni skóry za pomocą profilometru. Procedury analityczne i statystyczne są wybrane prawidłowo i zgodnie z aktualną wiedzą.
3. W odniesieniu do aplikacji plastrów mikroigłowych z KH, Doktorantka udowodniła, że w ciągu 3 kolejnych dni stosowania mikroigieł (tj., po 3 kolejnych aplikacjach) następuje około 10-procentowa poprawa nawilżenia skóry w miejscu nakładania plastrów w odniesieniu do stanu początkowego. Badania profilometrii skóry wykazały, że po 3 dniach zauważa się zmniejszenie wartości parametrów szorstkości skóry o ok. 10 %, co wskazuje na istotne wygładzenie zmarszczek w miejscu podania. Poprawę właściwości mechanicznych skóry po aplikacji plastrów mikroigłowych na płaskiej powierzchni (tutaj: wewnętrzna strona ramienia) i w efekcie wzrost nawilżenia skóry potwierdziła również analiza czasu trwania rezonansu (badanie z wykorzystaniem reviskometru).
4. Proces dezintegracji mikroigieł z KH jest powolny ale skuteczny: po aplikacji na skórę zaczynają się one uplastyczniać już po 20 min., zaś zupełne ich rozpuszczenie przebiega w czasie do 240 minut. Doktorantka zauważyła, że równoległe do procesu rozpuszczania plastrów na skórze przeważnie pojawia się zjawisko okluzji a czasem i zaczerwienie; to ostatnie zanika około do 2 godzin po aplikacji plastra.
5. Po 3 dniach stosowania plastrów na skórę zauważyć można wzrost szybkości przeznaskórkowej utraty wody (TEWL) jako prawdopodobny efekt wspomnianej długotrwałej okluzji czy uszkodzeń, powstałych na skutek działania mikroigieł warstwy rogowej naskórka. I tak, w miejscu aplikacji plastrów udokumentowano wzrost TEWL o 17% pod lewym okiem i o 12% na lewym ramieniu.
6. W badaniach sensorycznych ponad 80% ankietowanych zauważyło poprawę stanu skóry w miejscu aplikacji, a 35% badanych zauważyło pozytywne efekty już po pierwszym dniu

stosowania. Działania niepożądane wystąpiły u 5% badanych (n=2) i były związane z wystąpieniem podrażnienia i zaczerwienienia w miejscu aplikacji.

7. W pracy wykazano, że już 3-dniowa aplikacja plastrów mikroigłowych z KH wygładza skórę i poprawia jej nawilżenie jako wynik synergistycznego działania samego kwasu, mikronakłuwań i okluzji. Działania niepożądane po zastosowaniu plastrów mikroigłowych na bazie KH są sporadyczne i przemijające. Aby procedura miała charakter komercyjny, konieczna jest niewątpliwie kontynuacja badań umożliwiających ustalenie optymalnej częstotliwości stosowania plastrów oraz oceny długoterminowych efektów ich aplikacji.

Porównując cel i założenia pracy z podsumowaniem jej wyników, mogę z przekonaniem stwierdzić, że program badań został całkowicie zrealizowany. Dysertacja została zredagowana starannie i nie zauważyłam znaczących błędów stylistycznych, gramatycznych czy maszynowych.

Z obowiązku recenzenta pragnę zwrócić uwagę na pewne istotne wątki w pracy, które warto mieć na uwadze w przyszłych badaniach. Poniżej wykaz pytań (stricte o charakterze dyskusyjnym), wobec których oczekuję ustosunkowania się przez Doktorantkę w trakcie obrony:

- Jak aktualnie są kryteria biokompatybilności substancji aktywnych w kosmologii?
- Jakie inne substancje makrocząsteczkowe (typu produktów naturalnych) mogą być stosowane w technologiach plastrów mikroigłowych na potrzeby uzyskania ulepszonych efektów przeciwstarzeniowych skóry?
- Czy w oparciu o uzyskane wyniki można opracować zbiór wytycznych, tj., materiału w rodzaju algorytmów postępowania, umożliwiających komercyjne zastosowanie mikroigieł na bazie kwasu hialuronowego w kosmologii? Jakie dodatkowe badania są niezbędne w tym obszarze?

## WNIOSEK KOŃCOWY

W podsumowaniu stwierdzam, że praca doktorska mgr Katarzyny Jacyszyn całkowicie spełnia wymagania stawiane pracom doktorskim (w art. 13 ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. z 2017 r. poz. 1789) oraz art. 179 ustawy z dnia 3 lipca 2018 r. Przepisy wprowadzające ustawę – Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 30 sierpnia 2018 r. poz. 1669) i wnoszę do Rady Dyscypliny Nauki o Zdrowiu Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu o dopuszczenie Kandydatki do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Niniejszym dodatkowo wnoszę, by uznać pracę doktorską p. mgr Katarzyny Jacyszyn za wyróżniającą. Uzyskane przez Doktorantkę wyniki, stanowiące odniesienie do celu i zakresu pracy, pod względem interdyscyplinarności i obszernego zakresu badań, a także znaczenia wyników dla dyscypliny nauki o zdrowiu jest nowatorska i stanowi kompendium wiedzy o wysokich walorach zarówno poznawczych, jak i praktycznych. Rzeczowa argumentacja wniosku mgr Katarzyny Jacyszyn świadczy o Jej dużej kreatywności badawczej, o rzetelności i dobrym przygotowaniu zarówno merytorycznym, jak i warsztatowym. Doktorantka opanowała podstawy fizykochemiczne, jak i uzyskała kompetencje instrumentalne, umożliwiające prawidłowy dobór technik badawczych, wykonanie pomiarów i interpretację wyników. We wszystkich tych aspektach wynik – moim zdaniem – jest wzorowy.