

Wdow 16.04.19
M. R. Ochojska Ols



Uniwersytet Medyczny Wrocławiu DZIEKANAT WYDZIAŁU LECZEBNICZEGO I PEDIATRYCZNEGO	
wpl. dnia	15-04-2019
L.dz. DL/	
Znak sprawy DL	

UNIwersytet Medyczny

IM. PIASTÓW ŚLĄSKICH WE WROCLAWIU

Zakład Nauk Podstawowych

Kierownik prof. dr hab. Irena Choroszy-Król

50-367 Wrocław, ul. Chałubińskiego 4
tel.(71) 784-00-76, fax.(71) 784-00-76, e-mail irena.choroszy-krol@umed.wroc.pl

Wrocław, 15. 04. 2019.

OCENA ROZPRAWY DOKTORSKIEJ

pt. ANALIZA WŁAŚCIWOŚCI FIZYCZNYCH I BIOLOGICZNYCH PROTOTYPOWYCH OPATRUNKÓW BIONANOCELULOZOWYCH PRZEZNACZONYCH DO STOSOWANIA NA RANY PRZEWLEKŁE

lek. Bożeny Mospan

Przygotowana na zlecenie Dziekanatu Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu, zgodnie z pismem z dnia 01. 04. 2019. Numer zlecenia 79/04/2019/D podpisanym przez Panią Dziekan prof. dr hab. Magdalenę Sobieszcząską.

Zakażenia ran przewlekłych stanowią poważny problem współczesnej medycyny. Prowadzą do znacznego pogorszenia sprawności fizyczno-ruchowej pacjentów, bólu, spadku statusu socjo-ekonomicznego, a nie leczone w sposób właściwy są przyczyną poważnych powikłań - często kończących się amputacją kończyn a nawet śmiercią. Wysoka zdolność adaptacyjna biofilmów oraz zdolność procesów zachodzących na skutek interakcji drobnoustrojów z tkankami ciała pacjenta powodują, że istnieje konieczność poszukiwania nowych możliwości mogących pomóc klinicytom i lekarzom rozwiązać trudne problemy związane z terapią zakażeń wywołanych przez biofilmy ran przewlekłych.

Tak więc temat pracy doktorskiej lek. med.. Bożeny Mospan uważam za jak najbardziej aktualny, godny opracowania. Zadaniem badawczym doktorantki była m.in. analiza

właściwości fizycznych i biologicznych, prototypowych opatrunków bionanocelulozowych przeznaczonych do stosowania na rany przewlekłe, wysyconych antyseptykami dwuchlorowodorkiem oktenidyny, powidonem jodu, chlorheksydyną, poliheksanidyną oraz antybiotykiem gentamycyną. Zadaniem badawczym doktorantki była także ocena skuteczności 4 ww antyseptyków i 1 antybiotyku w eradykacji biofilmu tworzonego przez *S. aureus*, *E. faecalis* i *P. aeruginosa*.

Do oceny otrzymałam egzemplarz pracy liczącej 125 stron druku komputerowego łącznie z rycinami, zdjęciami, wykresami i tabelami. Praca ma typowy układ przyjęty w tego typu opracowaniach. W dobrze napisanym i obszernym wstępie (str. 5-48) autorka przedstawiła charakterystyką ran przewlekłych, biofilmu łącznie z etapami jego tworzenia, a następnie omówiła etapy zakażenia ran przewlekłych i czynniki etiologiczne je wywołujące.

W przedstawionej mi do recenzji pracy brakował mi wykazu zastosowanych skrótów, co znacznie utrudniało czytanie tego manuskryptu. Strona 1 spis rycin, zdjęć, wykresów i tabel z tego spisu wynika, że rycina 1 znajduje się na stronie 15, a w rzeczywistości umieszczono ją na stronie 22.

W dalszej części wstępu Autorka przedstawiła charakterystykę trzech patogenów : gronkowca złocistego, pałeczkę ropy błękitnej i paciorkowca kałowego. tj. najczęstszych czynników etiologicznych wywołujących zakażenia ran przewlekłych. A następnie omówiła etapy postępowania w przebiegu leczenia zakażonej rany przewlekłej. W rozdziale tym opisano także cztery antyseptyki i jeden antybiotyk, których użyto celem oceny skuteczności eradykacji biofilmu tworzonego przez ww drobnoustroje. W obszernym wstępie Doktoranta przedstawiła również aktualne zasady i rekomendacje dotyczące opatrunków do stosowania na ranę przewlekłą. Uwzględniając liczne podziały opatrunków, w zależności od ich budowy, przeznaczenia czy typu wykazywanej aktywności Autorka opisała cechy którymi powinny charakteryzować się opatrunki przeciwdrobnoustrojowe. W końcowej części wstępu zawarte są informacje na temat medycznego zastosowania bionanocelulozy.

Cel pracy (str. 49) został jasno określony zamierzenia badawcze doktorantki dotyczyły m.in. impregnacji tego biomateriału antyseptykami i antybiotykiem oraz ocena skuteczności tak zaimpregnowanej biocelulozy w eradykacji biofilmu tworzonego przez patogeny izolowane z zakażeń ran przewlekłych : *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* oraz *Enterococcus faecalis*.

W rozdziale Materiał i Metody (str. 50-63) Autorka przedstawiła charakterystykę oraz pochodzenie badanego materiału. Przedmiotem badań były dwa szczepy *Staphylococcus aureus* z Amerykańskiej Kolekcji Szczepów Wzorcowych z których jeden o numerze 33591

charakteryzował się opornością na metycylinę a drugi o numerze 6538 był metycylionowrażliwy. Do badań użyto także 1 szczep *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 15442 oraz 1 szczep *Enterococcus faecalis* ATCC 29212. Do wytwarzania opatrunków celulozowych zastosowano szczep *Komagataeibacter xylinus* 53524. Trzy ostatnio wymienione szczepy pochodziły z Kolekcji Szczepów Katedry i Zakładu Mikrobiologii Farmaceutycznej i Parazytologii Wydziału Farmaceutycznego z Oddziałem Analityki Medycznej Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu. W rozdziale tym przedstawiono szczegółową charakterystykę wszystkich metod badawczych zastosowanych w pracy łącznie ze schematem ilustrującym wykonanie metody A.D.A.M., a także podano metody statystyczne opracowania wyników.

W tej części pracy zauważyłam nieliczne błędy literowe, opuszczone litery, nieprawidłową odmianę, brak łącznika zdań, brak spacji między wyrazami (str.50-63), które będą wymagały korekty. Na str. 50 Autorka pisze dichlorowodorek powinno być dwuchlorowodorek, sodu wodorotlenek zamiast wodorotlenek sodu, sodu chlorek zamiast chlorek sodu ponieważ praca pisana jest w języku polskim wymaga to zmiany. Ponadto na str. 52 niefortunnie użyto wyrazu wyjęto zamiast wyjmowano oraz otarto a powinno być osuszano. W wielu miejscach tej części pracy Autorka używa cytuję „12 lub 96 dołkowe płytki” proponuję zastąpić to słowem wgłębienia lub studzienki chociaż w materiale i metody pojawia się też poprawna nazwa studzienki proponuję to ujednolicić.

Wyniki badań (str. 64-108) lek. med. Bożena Mospan przedstawiła na 7 rycinach, 4 zdjęciach, 23 wykresach (przy czym w przypadku wykresów 14-17 są jeszcze podpunkty AB, CD, E, FG, HI i J) i w 4 tabelach. Rozdział ten został dobrze opracowany, na podkreślenie zasługuje czytelne przedstawienie wyników badań w formie wykresów i tabel, które doskonale obrazują uzyskane wyniki. We wstępnych badaniach autorka podjęła się oceny in vitro prototypowych opatrunków z bakteryjnej celulozy, wysyconych związkami przeciwdrobnoustrojowymi do eradykacji biofilmów tworzonych przez mikroorganizmy wywołujące zakażenia ran przewlekłych. Do produkcji opatrunków wykorzystano niepatogenny szczep *Komagataeibacter xylinus* Uzyskany nośnik celulozowy poddano szeregowi analiz wykazując jego wysoką chłonność, zdolność do powolnego oddawania wody, strukturę porowatą, zdolność do absorpcji i uwalniania związków przeciwdrobnoustrojowych - oktenidyny, powidonu jodu, chloroheksydyny poliheksanidyny oraz gentamycyny. W badaniach własnych autorka wykazała znacząco podniesioną tolerancję na wyżej wymienione środki biofilmu tworzonych przez referencyjne szczepy *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* i *Enterococcus faecalis* w porównaniu do form

nieadherowanych (planktonicznych) tych drobnoustrojów. Za pomocą zróżnicowanych technik badawczych, analizy aktywności bójczej w podłożu zawierającym obciążniki białkowe oraz podwyższone stężenie cukrów prostych wykazano wysoką przydatność powidonu jodu i niską przydatność chlorheksydyny jako substancji uwalniającej z bakteryjnej celulozy do eradykacji biofilmów tworzonych przez *S. aureus*, *P. aeruginosa* i *E. faecalis*. W dalszych badaniach lek. med., Bożena Mospan wykazała niską cytotoksyczność gentamycyny i wysoką cytotoksyczność chlorheksydyny względem komórek fibroblastów odpowiedzialnych za gojenie się ran przewlekłych. Na podstawie uzyskanych wyników badań autorka stwierdziła, że stosowanie opatrunków z bakteryjnej celulozy wysyconej związkami przeciwdrobnoustrojowymi, a szczególnie PVP-jodem, może znaleźć zastosowanie w leczeniu infekcji obejmujących rany przewlekłe o różnej etiologii.

W rozdziale dyskusja (str.117-119) doktorantka omawia osiągnięte wyniki własne w świetle badań innych autorów. Dyskusja przeprowadzona jest rzeczowo, dane z literatury przytoczone zostały prawidłowo i świadczą one o krytycznym podejściu do interpretacji wyników badań własnych, a także dowodzą wszechstronności i umiejętności pracy naukowej Kandydatki.

Na zakończenie pracy Autorka przedstawia 4 wnioski (str.116), które są bardzo dobrze sformułowane i mają uzasadnienie w wynikach badań.

Na uznanie zasługuje również znakomicie opracowane streszczenie pracy (str.117-118), które w zwięzłym nowoczesnym stylu oddaje meritum pracy.

Literatura (str. 120-125) zawiera 71 cytowanych prac, głównie anglojęzycznych. Stanowi ono silną pozycję dysertacji, gdyż jest ściśle tematycznie i pochodzi z ostatnich lat. Na podkreślenie zasługuje fakt, że 45 cytowanych prac zostało opublikowanych w latach 2014-2018. Warto zwrócić także uwagę na to, że lek. med. Bożena Mospan przytacza prace nie tylko autorów zagranicznych ale także 26 pozycji piśmiennictwa polskiego.

Z obowiązku recenzenta chcę zwrócić uwagę, że w tej części pracy znaleziono wiele uchybień związanych z brakiem spacji między wyrazami, brakiem znaków interpunkcyjnych przy podawaniu strony od do w poszczególnych czasopismach, czy też jak w poz. 7 brak roku wydania i nazwy czasopisma w którym praca została opublikowana, co będzie wymagało korekty przy przygotowaniu pracy do druku.

Za szczególną wartość pracy uważam to, że Autorka wykazała, że wytworzone i oczyszczone prototypowe opatrunki z bakteryjnej celulozy wykazują cechy predysponujące je do stosowania w leczeniu zainfekowanych ran przewlekłych. Na podstawie uzyskanych

wyników badań wskazano powidon jodu jako substancję z wyboru do impregnacji prototypowych celulozowych opatrunków przeciwdrobnoustrojowych.

Podsumowując stwierdzam, że oceniana praca ze wszech miar odpowiada wymogom stawianym rozprawom doktorskim, stanowi ona cenny wkład w rozwój wiedzy nad nowymi możliwościami terapii zainfekowanych ran przewlekłych i dowodzi dojrzałości naukowej Kandydatki. Pragnę podkreślić, że pracę doktorską lek. med. Bożeny Mospan cechuje aktualność omawianej problematyki oraz walory poznawcze i praktyczne. Uważam, że problem naukowy ocenianej pracy został postawiony i rozwiązany prawidłowo. Cel pracy został osiągnięty, uzyskane wyniki stanowiły podstawę do wyciągnięcia rzeczowych wniosków.

W związku z powyższym oceniając pozytywnie omawianą pracę doktorską stwierdzam, że rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art., 13 ust. 1 ustawy z dnia 14 marca 2003 roku o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz.U Nr 65, poz.595, z późn. zm) i przedstawiam Radzie Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu wniosek o dopuszczenie lek. med. Bożeny Mospan do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Wrocław, 15 kwietnia 2019.

Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu
ZAKŁAD NAUK PODSTAWOWYCH

kierownik
Irena Choroszy-Król
prof. zw. dr hab. Irena Choroszy-Król

Irena Choroszy-Król