



# UNIwersytet Medyczny

## IM. PIASTÓW ŚLĄSKICH WE WROCLAWIU

Wydział Lekarski Kształcenia Podyplomowego  
 Katedra i Klinika Dermatologii, Wenerologii i Alergologii  
 Kierownik: Prof. dr hab. n. med. Jacek Szepietowski  
 ul. Chałubińskiego 1, 50-368 Wrocław  
 Tel. +4871/327-09-41 Fax. +4871/327-09-42  
 e-mail: [dermwen@umed.wroc.pl](mailto:dermwen@umed.wroc.pl) <http://www.derm.umed.wroc.pl>

Wrocław, 2019-09-22

### OCENA

**rozprawy doktorskiej lekarza Radosława Jana Stefaniuka**

**pt. "Produkty oksydacji w nieuszkodzonej skórze starych szczurów poddanych działaniu metronidazolu i koncentratu białek serwatkowych WPC-80"**

Skóra to największy organ ludzkiego organizmu. Powierzchnia skóry dorosłego człowieka dochodzi do 1,5-1,8 m<sup>2</sup>, a jej masa stanowi około 20% masy organizmu człowieka. Powszechnie znana jest rola skóry jako bariery oddzielającej wewnątrz organizmu od środowiska zewnętrznego. Jednakże oprócz roli protekcyjnej przeciwko czynnikom mechanicznym, fizycznym czy chemicznym skóra pełni szereg innych funkcji, włączając w to jej istotną rolę w procesach biochemicznych i immunologicznych. Badania dotyczące procesów biologicznych zachodzących w skórze, prowadzone na modelu zwierzęcym, odgrywają istotną rolę w dogłębnym poznaniu zjawisk zachodzących w skórze w stanie jej fizjologii i patologii. Jako klinicyści zawsze żywimy nadzieję, że tego rodzaju eksperymenty będą miały, w jak najbliższej przyszłości, bezpośrednie przełożenie na zjawiska zachodzące w ludzkim organizmie, a w dalszej kolejności na codzienną praktykę kliniczną. Metronidazol jest cenionym i powszechnie stosowanym chemioterapeutyką w medycynie o szerokim spektrum działania. Jego użycie jest jednak ograniczane występującymi działaniami niepożądanymi, pojawiającą się złą tolerancją. Uważam więc, że temat rozprawy doktorskiej lekarza Radosława Jana Stefaniuka mający na celu wykazanie czy dodanie do terapii metronidazolem koncentratu białek serwatkowych może wpłynąć na ograniczenie działań

niepożądanych leku w kontekście zachodzących zmian statusu oksydacyjnego jest jak najbardziej aktualny, trafny i w pełni uzasadniony.

Przedstawiona mi do recenzji rozprawa doktorska obejmuje 91 stron oprawionego wydruku komputerowego, w tym 13 rycin, 14 zestawień tabelarycznych i 89 pozycji piśmiennictwa, w większości pochodzącego z ostatnich lat. Za cenne uważam zamieszczenie na początku rozprawy wykazu skrótów, co ułatwia czytelnikowi śledzenie poszczególnych części rozprawy doktorskiej. Układ pracy jest typowy dla rozprawy doktorskiej; zawiera wstęp, cele pracy, materiały i metody, wyniki, dyskusję, wnioski, wykaz piśmiennictwa oraz streszczenie w języku polskim i języku angielskim (streszczenia zamieszczono na końcu rozprawy).

Wstęp rozprawy doktorskiej składa się z kilku rozdziałów. Jest rozbudowany i wielowątkowy. Lekarz Radosław Jan Stefaniuk w sposób zwięzły, a zarazem rzetelny przybliżył podstawy budowy skóry szczura, zwracając uwagę na jej odmienności i podobieństwa w odniesieniu do skóry organizmu ludzkiego. W dalszej części wstępu szczegółowo scharakteryzował budowę i mechanizm działania metronidazolu. Uwzględnił również, w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego, wskazania i przeciwwskazania do jego stosowania, ewentualne interakcje międzylekowe oraz schematy terapeutyczne. Ważnym podrozdziałem wstępu okazała się część odnosząca się do preparatu koncentratu białek serwatkowych, który to w Stanach Zjednoczonych ma status leku. Szczegółowo omówił skład, zwracając uwagę na ewentualne działanie poszczególnych składników. Szczególnie interesujący jest dział poświęcony stresowi oksydacyjnemu. Procesy stresu oksydacyjnego leżą bowiem u podłoża wielu zjawisk zachodzących w komórkach skóry, również indukowanych czynnikami zewnętrznymi, w tym lekami. Podrozdział ten ilustruje nie tylko bardzo głęboką wiedzę Doktoranta, ale jednoznacznie znakomicie uzasadnia wybór bezpośredniego celu badawczego, który umożliwił zrealizowanie głównych zadań pracy doktorskiej. Podsumowując, wstęp rozprawy doktorskiej jest obszerny, stanowi bardzo dobre, w pełni wyczerpujące wprowadzenie czytelnika do badań własnych Doktoranta.

Założenia i cele pracy zostały przedstawione w sposób jasny. Doktorant postanowił ocenić wpływ metronidazolu na wybrane parametry stresu oksydacyjnego i produkty oksydacji białek, lipidów i DNA w nieuszkodzonej skórze starych szczurów. Założył również zbadanie wpływu różnych dawek koncentratu białek serwatkowych na powyższe parametry skóry szczurów podczas stosowania metronidazolu. Miało to w konsekwencji służyć ocenie, na poziomie zjawisk komórkowych, czy podanie koncentratu białek serwatkowych może ograniczyć działania niepożądane metronidazolu. Powyższe cele zostały poparte dobrze,

jednoznacznie sformułowanymi założeniami. Wszystkie przedstawione przez Doktoranta szczegółowe cele badawcze zostały zrealizowane w dalszych częściach rozprawy doktorskiej, prowadząc w konsekwencji do nowatorskich własnych spostrzeżeń. Obrazuje to, że lekarz Radosław Jan Stefaniuk posiadał umiejętność prawidłowego planowania badań naukowych.

Doktorant przeprowadził swoje badania na czterech grupach dojrzałych płciowo 14-miesięcznych samcach szczepu Wistar. W sumie eksperyment zrealizowano na 32 szczurach. Końcowy materiał badawczy stanowiła skóra zwierząt grupy kontrolnej i trzech grup szczurów poddanych interwencji terapeutycznej. Wrażenie robi rozbudowana metodologia prowadzenia badań. Zastosowano różnorodne, właściwie wyselekcjonowane i dobrane techniki badawcze. Szczegółowy opis metod badawczych jest całkowicie poprawny i nie budzi żadnych zastrzeżeń. Zwraca uwagę precyzyjna analiza statystyczna otrzymanych wyników z zastosowaniem dobrze wyselekcjonowanych testów. Znacznie uwiarygadnia ona przedstawione w dalszej części rozprawy wyniki własne Doktoranta. Rozdział ten uwidacznia ogrom pracy, który lekarz Radosław Jan Stefaniuk włożył w uzyskanie ostatecznych wyników badań oraz podkreśla pozycję i rangę naukową ośrodka, w którym badania zostały zrealizowane.

Wyniki pracy zostały zebrane i przedstawione w tabelach i na rycinach oraz zaopatrzone słownym opisem. Zobrazowanie głównych wyników w formie graficznej wraz z ich słownym opisem umożliwia czytelnikowi z łatwością zrozumienie złożonych i wielowątkowych przesłanek pracy doktorskiej. Lekarz Radosław Jan Stefaniuk stwierdził, że metronidazol jednoznacznie wpływa na wzrost parametrów stresu oksydacyjnego oraz produktów oksydacji białek i lipidów komórek skóry. Nie obserwowano takiego wpływu na oksydację DNA. Za szczególnie cenne osiągnięcie własne Doktoranta uważam udowodnienie, że dodanie do leczenia metronidazolem koncentratu białek serwatkowych WPC-80 zmniejsza skutki działania stresu oksydacyjnego na białka i lipidy komórek skóry, a działanie to zależne jest od dawki preparatu białek serwatkowych.

Omówienie wyników jest obszerne i dojrzałe. Lekarz Radosław Jan Stefaniuk, będąc klinicystą, z łatwością porusza się po zawiłych aspektach mechanizmu działania leków i następowych procesach zachodzących w skórze. Potrafił krytycznie podejść do interpretacji otrzymanych własnych wyników badań i umiejętnie odnieść je do doniesień literaturowych. Dyskusję uważam za wyczerpującą i odpowiednio zredagowaną.

Rozprawę wieńczą cztery przemyślane wnioski. Zostały one głównie (trzy pierwsze wnioski) przedstawione w formie opisowej. Zawarte w nich treści w pełni odzwierciedlają wyniki przeprowadzonych przez Doktoranta badań. Podoba mi się ostrożne podejście

Doktoranta do wniosku czwartego sugerujące, że zastosowanie preparatu białek serwatkowych WPC-80 może powodować ograniczenie działań niepożądanych w skórze podczas leczeniem metronidazolem. Mam jednak nadzieję, a Doktorantowi szczerze życzę, aby Jego badania własne stanowiły podwaliny do wkrótce wdrożonych nowych, bardziej bezpiecznych, schematów leczniczych z wykorzystaniem metronidazolu.

Piśmiennictwo rozprawy jest bogate. Lekarz Radosław Jan Stefaniuk wykorzystał liczne prace anglojęzyczne, które trafnie wyselekcjonował w odniesieniu do własnego materiału. Świadczy to o uważnym śledzeniu piśmiennictwa z zakresu omawianej tematyki przez Doktoranta.

Reasumując, oceniam rozprawę lekarza Radosława Jana Stefaniuka wysoce pozytywnie. Jest to cenna pozycja głównie pod względem poznawczym, może jednak mieć implikacje praktyczne w przyszłości. Jest wzorowym przykładem istotnych badań podstawowych mogących mieć przełożenie aplikacyjne w przyszłości. Całość pracy dokumentuje, że Doktorant posiadał odpowiednie umiejętności i jest przygotowana do prowadzenia prac badawczych.

Na tej podstawie stwierdzam, że przedłożona mi do oceny praca doktorska lekarza Radosława Jana Stefaniuka pt. „Produkty oksydacji w nieuszkodzonej skórze starych szczurów poddanych działaniu metronidazolu i koncentratu białek serwatkowych WPC-80” spełnia wymogi stawiane rozprawom doktorskim. Mam więc zaszczyt przedłożyć Wysokiej Radzie Wydziału Nauk o Zdrowiu Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku moją pozytywną ocenę rozprawy wraz z wnioskiem o dopuszczenie lekarza Radosława Jana Stefaniuka do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Z uwagi na wysoki poziom merytoryczny przedstawionego projektu badawczego i fakt, że rozprawa doktorska wnosi nowatorskie dane do współczesnego stanu wiedzy zwracam się z wnioskiem do Wysokiej Rady o wyróżnienie rozprawy lekarza Rafała Jana Stefaniuka.

Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu  
KATEDRA I KLINIKA DERMATOLOGII,  
WENEROLOGII I ALERGOLOGII  
kierownik

prof. dr hab. Jacek Szepietowski

Prof. dr hab. n. med. Jacek Szepietowski