



dr hab. n. med. Ewa Dudzińska

Lublin, dn. 02.05.2023r.

Zakład Edukacji Dietetycznej i Żywnościowej
Katedra Dietetyki i Bioanalizy Wydział Biomedyczny
Uniwersytet Medyczny w Lublinie

Recenzja rozprawy doktorskiej

lek. med. Marty Dąbrowskiej zatytułowanej:

*„Analiza lekooporności i wrażliwości na wybrane
związki pochodzenia naturalnego drożdżaków z rodzaju *Candida*”*

Promotor dr hab. n. med. Monika Sienkiewicz

Rozprawa doktorska autorstwa lek. med. Marty Dąbrowskiej została zrealizowana w Zakładzie Alergologii i Rehabilitacji Oddechowej, Uniwersytet Medyczny w Łodzi.

Promotorem niniejszej pracy doktorskiej jest Pani dr hab. n. med. Monika Sienkiewicz.

Przedstawiona do oceny dysertacja stanowi zbiór opublikowanych i powiązanych tematycznie artykułów naukowych, gdzie dwie z nich to prace przeglądowe *Annales Universitatis Mariae Curie-Skłodowska, sectio C – Biologia* „Diagnosis and treatment of invasive *Candida* infections – a review article”, *Annales Universitatis Mariae Curie-Skłodowska, sectio C – Biologia* „Diagnosis and treatment of mucosa *Candida* spp. infections – a review article”. Natomiast dwie kolejne publikacje, to prace



oryginalne: *Annals of Agricultural and Environmental Medicine* „Improved efficacy of eugenol and trans-anethole in combination with octenidine dihydrochloride against *Candida albicans* and *Candida parapsilosis*”, Impact Factor: 1.603, *Chemistry & Biodiversity*, Inhibitory Effect of Eugenol and trans-Anethole Alone and in Combination with Antifungal Medicines on *Candida albicans* Clinical Isolates, Impact Factor: 2.745. We wszystkich wchodzących w skład rozprawy doktorskiej artykułach, Doktorantka jest pierwszym autorem.

OMÓWIENIE

Celem zaprezentowanej pracy była analiza lekooporności i wrażliwości na wybrane związki pochodzenia naturalnego drożdżaków z rodzaju *Candida*.

Podjęta tematyka dotyczy jednego z bardzo ważnych problemów zdrowotnych związanych z infekcjami wywoływanymi przez *Candida albicans*, które wywołują zakażenia o bardzo szerokim spektrum od niegroźnych powierzchniowych skórno-śluzówkowych do wielonarządowych, gdzie dochodzi do rozwoju systemowej kandydozy i stanowi zagrożenie dla życia pacjenta. Za główną przyczynę rozwoju zakażeń wywoływanych przez *C. albicans* uważa się upośledzenie funkcji układu immunologicznego na skutek np. włączenia leczenia immunosupresyjnego, długotrwałego leczenia antybiotykami o szerokim spektrum działania, przeszczepu narządów, chorób takich jak białaczka czy cukrzyca.

Liczne badania wykazały, że tworzenie biofilmu powoduje problemy w terapii i zwiększa oporność na leki przeciwgrzybiczne. Rosnąca oporność na środki przeciwdrobnoustrojowe zmusza do badania alternatywnych środków mogących mieć zastosowanie w eradykacji patogennych drożdżaków z rodzaju *Candida*. Dodatkowo komórki grzybów, podobnie jak komórki ludzkie, są eukariotyczne, oba typy komórek są zatem celem powszechnie stosowanych leków przeciwgrzybiczych, co prowadzi do wystąpienia poważnych skutków ubocznymi obserwowanych u pacjentów. Dlatego wykorzystanie bioaktywnych substancji roślinnych w leczeniu kandydozy, jak wykazała Doktorantka w swej pracy, jest obiecującą alternatywą dla tradycyjnie stosowanych leków. Bioaktywne molekuły zawarte w roślinach mogą selektywnie oddziaływać na drożdżaki z mniejszą liczbą skutków ubocznych, są więc bezpieczne dla pacjenta, ponadto ekstrakty roślinne wykorzystywane w fitoterapii są stosunkowo niedrogie, co również jest dodatkową zaletą nutraceutyków.



W pracach przeglądowych Doktorantka omówiła zakażenia inwazyjne oraz zakażenia błony śluzowej powodowane przez rodzaj *Candida*, podając metody identyfikacji wspomnianych patogenów oraz schematy leczenia poszczególnych rodzajów infekcji. Wspomniane prace stanowią bardzo dobry wstęp i są spójne z przeprowadzonymi przez Doktorantkę badaniami dotyczącymi aktywności przeciwgrzybiczej wybranych fitozwiązków opublikowanymi w kolejnych dwóch pracach oryginalnych. W badaniach oceniano działanie przeciwgrzybicze wybranych składników olejków eterycznych - trans-anetolu i eugenolu samodzielnie i w połączeniu z wybranymi lekami przeciwdrobnoustrojowymi wobec *C. albicans* pochodzących z zakażeń pochwy, a także trans-anetolu, eugenolu, karwakrolu, tymolu i mentolu, samodzielnie oraz w połączeniu z dichlorowodorkiem oktenidyny wobec *C. albicans* i *C. parapsilosis* pochodzących z zakażeń skóry pacjentów leczonych z powodu powierzchownej kandydozy. Przeprowadzone przez Doktorantkę analizy wykazały, że eugenol z mikonazolem wykazywał działanie synergistyczne wobec badanych izolatów klinicznych pochodzących z zakażeń pochwy. Synergiczny i addytywny efekt dla poszczególnych izolatów stwierdzono dla eugenolu z ekonazolem. Badane izolaty kliniczne *C. albicans* pochodzące z zakażeń pochwy charakteryzowały się zmniejszoną wrażliwością na ekonazol. Działanie addytywne stwierdzono również w połączenie trans-anetol – mikonazol. Dodatkowo przeprowadzone przez Doktorantkę badania wykazały, że trans-anetol i eugenol wzmagają aktywność dichlorowodorku oktenidyny wobec badanych szczepów wzorcowych i izolatów klinicznych drożdżaków *C. albicans* i *C. parapsilosis*. Wykazano również, że kombinacje tych związków wpływają na tempo zabijania komórek drożdży i zwiększają przepuszczalność błony komórkowej drożdżaków, a tym samym odpowiadają za ich destabilizację.

DROBNE UWAGI, KTÓRE NIE WPLYWAJĄ NA WYSOKĄ OCENĘ NINIEJSZEJ PRACY

Ponieważ konsekwencją nadużywania antymikotyków jest zwiększenie częstotliwości występowania kandydoz, których czynnikiem etiologicznym są inne gatunki należące do *Candida* spp., dlatego istnieje potrzeba przeprowadzenia badań na większej liczbie szczepów.



PODSUMOWANIE I WNIOSKI KOŃCOWE

Przeprowadzone przez Doktorantkę badania potwierdziły, że łączenie substancji aktywnych zawartych w olejkach eterycznych z lekami farmakologicznymi wzmacnia ogólną aktywność przeciwdrobnoustrojową. Uzyskane wyniki z przeprowadzonych analiz są więc cennym źródłem wiedzy odnośnie dodatkowych możliwości leczenia szczepów *C. albicans* wykazujących wysoką oporność na stosowane antymikotyki. Właściwości efektywnych połączeń dichlorowoderek oktenidyny - trans-anetol i dichlorowoderek oktenidyny - eugenol mogą zostać wykorzystane w preparatach stosowanych do eradykacji drożdżaków w nawracających zakażeniach skóry. Przeprowadzone badania uważam za wysoce zasadne ponieważ dowodzą, że łączenie leczenia farmakologicznego z fitozwiązkami może stanowić skuteczną opcję terapeutyczną przy zastosowaniu niższych dawek leków antymikotycznych, które często wykazują się znaczną toksycznością i działaniami ubocznymi.

Stwierdzam, że przedstawiona mi do oceny rozprawa doktorska spełnia wymagania stawiane pracom doktorskim, ponadto przeprowadzone badania oraz uzyskane wyniki w niniejszej pracy są cennym źródłem wiedzy odnośnie bioaktywnych składników roślinnych o właściwościach przeciwgrzybiczych oraz skuteczności terapii skojarzonych obejmujących fitokomponenty i tradycyjne środki przeciwgrzybicze.

Przedkładam zatem wniosek do Wysokiej Rady Wydziału Wojskowo – Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi o dopuszczenie lek. med. Marty Dąbrowskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

dr hab. n. med. Ewa Dudzińska
Kierownik
Zakład Edukacji Dietetycznej i Żywnościowej
Katedra Dietetyki i Bioanalizy
Wydział Biomedyczny
Uniwersytet Medyczny w Lublinie
ul. Chodźki 7, 20-093 Lublin