



UNIWERSYTET
MIKOŁAJA KOPERNIKA
W TORUNIU
Wydział Farmaceutyczny
Collegium Medicum w Bydgoszczy

prof. dr hab. n. med. Barbara Zegarska
Katedra Kosmetologii i Dermatologii Estetycznej
C M w Bydgoszczy, UMK w Toruniu
85-067 Bydgoszcz, ul. Jagiellońska 13-15
e-mail: kkosmet@cm.umk.pl
tel. (52) 5853424

Bydgoszcz 02. 08. 2023

**Ocena pracy na stopień doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu w
dyscyplinie nauki farmaceutyczne mgr Agaty Markiewicz-Tomczyk
pt. „Zastosowanie pojedynczych i łączonych metod aplikacji peelingów
chemicznych w zabiegach przeciwstarzeniowych”.**

Starzenie się skóry jest nieuniknionym i bardzo skomplikowanym procesem, na który ma wpływ wiele czynników zarówno wewnątrzpochodnych jak zewnątrzpochodnych. Na tej podstawie wyróżnia się, dwa rodzaje starzenia: wewnątrzpochodne oraz starzenie zewnątrzpochodne zwane najczęściej jako fotostarzenie. Starzenie wewnątrzpochodne może być związane z wiekiem tzw. chronologiczne, u kobiet wyróżnia się dodatkowo oprócz starzenia chronologicznego starzenie menopauzalne. Starzenie chronologiczne odnosi się do fizjologicznych zmian zachodzących w czasie. Starzenie menopauzalne, które nakłada się na chronologiczne spowodowane jest spadkiem hormonów płciowych zwłaszcza estrogenów. Obniżony poziom estrogenów w okresie menopauzalnym powoduje brak pobudzenia receptorów estrogenowych, które występują na keratynocytach, melanocytach i fibroblastach skóry właściwej powodując zmniejszenie podziałów komórek warstwy podstawnej oraz zaburzeń ich

różnicowania w wyniku czego dochodzi do atrofii naskórka. Dodatkowo zmniejsza się ilość ceramidów i wolnych kwasów tłuszczowych w warstwie rogowej, jak również obniża się nawilżenie skóry, zwiększa się TEWL, co doprowadza do znacznej suchości skóry. Dodatkowo występują zmiany o charakterze przebarwień. Granica skórno-naskórkowa ulega spłaszczeniu, zmniejsza się ilość kolagenów wiążących IV i VII. To doprowadza do zaburzeń odżywiania naskórka. Natomiast w skórze właściwej z powodu braku pobudzenia fibroblastów spowolniona jest synteza kolagenu, elastyny i kwasu hialuronowego. Zwiększa się działanie kolagenazy, elastazy oraz metaloproteinaz (MMPI), co nasila spadek kwasu hialuronowego, włókien kolagenowych i elastycznych. Te wszystkie zmiany doprowadzają do atrofii i atonii oraz nasilonej suchości skóry.

Działanie środowiska zewnętrznego czyli ekspozycji – (promieniowania UV, zanieczyszczenia powietrza, używek a zwłaszcza palenie papierosów) na skórę dodatkowo nasila zmiany o charakterze starzenia. Na proces fotostarzenia mają wpływ zarówno promienie UVA, UVB jak i światło widzialne. Ze względu na ich różną głębokość penetracji, wpływają na różne składowe skóry. Promieniowanie UVA ma wpływ na komórki skóry właściwej takie jak: fibroblasty, limfocyty T, granulocyty, komórki tuczne, komórki dendrytyczne i komórki śródbłonna naczyń, komórki rozrodcze warstwy podstawnej naskórka i komórki rozrodcze macierzy włosa. Z kolei strukturami docelowymi promieniowania UVB są keratynocyty, komórki Langerhansa i bariera lipidowa naskórka.

Wyróżnia się dwa mechanizmy destrukcyjnego wpływu promieniowania UV na skórę. Pierwszy polega na powstawaniu ROS pod wpływem działania promieniowania UVA. ROS bezpośrednio wpływają na uszkodzenie komórek, a pośrednio przyczyniają się do powstania kaskady szlaków sygnałowych. Indukują ekspresję cytokin zapalnych zwłaszcza - IL1, EGF i TNF- α jak również doprowadzają nadekspresji MMP. Włókna kolagenowe i elastynowe ulegają zmianom degeneracyjnym, a produkcja nowych włókien jest ograniczona z powodu TGF- β . Drugi mechanizm związany jest z bezpośrednią interakcją promieniowania UVB z DNA keratynocytów. Pod wpływem promieniowania UVB dochodzi do uszkodzenia DNA, które charakteryzują się tworzeniem dimerów, uszkodzeniami telomerów oraz mutacjami. Na skutek wieloletniej ekspozycji skóry na promieniowanie UV dochodzi do nieodwracalnych zmian na

poziomie naskórka i skóry właściwej. Charakterystycznym zjawiskiem fotostarzenia jest elastoza, której nie obserwuje się w skórze chronionej przed promieniowaniem UV. Te wszystkie zmiany nakładają się na starzenie wewnątrzpochodne.

Cały czas poszukuje się substancji, które mogą hamować jak i niwelować procesy starzenia się skóry. Prawidłowa pielęgnacja skóry, zastosowanie odpowiednich substancji aktywnych w okresie starzenia się skóry, zarówno wewnątrzpochodnego jak i fotostarzenia, może w znacznym stopniu zmniejszyć niekorzystne objawy kliniczne. Do substancji stosowanych celem niwelowania procesów starzenia skóry zalicza się kwas azelainowy, fitowy i L-askorbinowy. Substancje te zmniejszają występowanie przebarwień, mają działanie przeciwzapalne, hamują reakcje oksydacyjne, blokują powstawanie rodników hydroksyloowych i zmniejszają peroksydację lipidów. Kwas fitowy oraz L-skorbinowy są hydroksykwasami i stymulują złuszczenie komórek w zewnętrznych warstwach skóry co daje efekt rozjaśnienia skóry i nadaje jej tzw. blask. Trudno sobie wyobrazić pielęgnację skóry bez stosowania pochodnych Wit. C, która jest silnym przeciwutleniaczem, ogranicza wytwarzanie ROS. Wit. C jest kofaktorem regulatorowych hydroksylaz proliny i lizyny, które stabilizują trzeciorzędową strukturę cząsteczki kolagenu, kontrolując ekspresję genów zaangażowanych w syntezę kolagenu (Col. -1 i Col-3) oraz przebudowie tkanek jako kolagenazy. Odgrywa ważną rolę w wewnątrzkomórkowej kaskadzie sygnalizacyjnej, która prowadzi do proliferacji fibroblastów, zmniejsza produkcję metaloproteinaz macierzy, stymuluje syntezę ceramidów poprawiając barierę lipidową.

Celem zwiększenia skuteczności substancji aktywnych i ich lepszego wnikania do skóry właściwej stosuje się często mezoterapię mikroigłową, która jest metoda bezpieczną i dającą dobre efekty terapeutyczne i pielęgnacyjne. Mikronakłuwanie pozwala na ominięcie warstwy rogowej naskórka i dotarcie bezpośrednio do unaczynionej skóry właściwej a dodatkowo prowadzi do reorganizacji starych włókien kolagenowych i odkładania nowego kolagenu i elastyny.

Wykonanie badań pod opieką promotora prof. dr hab. n. farm. Elżbiety Budzisz i promotora pomocniczego dr n.med. Anny Ekiert-Polguj czego efektem jest rozprawa doktorska mgr Agaty Markiewicz-Tomczyk pt. „Zastosowanie pojedynczych i łączonych metod aplikacji

peelingów chemicznych w zabiegach przeciwstarzeniowych” uważam za bardzo przydatne, praktyczne, celowe i wartościowe.

Rozprawa doktorska mgr Agaty Markiewicz-Tomczyk ma charakter cyklu trzech publikacji o łącznym współczynniku **Impact Factor IF: 6,585** punktów a sumaryczna punktacja MNiSW wynosi **230,00** punktów. Prace zostały opublikowane w latach 2022 i 2023. W każdej z nich Doktorantka jest pierwszym autorem co świadczy o wiodącym wkładzie doktorantki w powstanie prac i dodatkowo podnosi wartość tej rozprawy. Prace opisują oryginalne wyniki badań, interpretację ich oraz dyskusję uzyskanych wyników badań i ukazały się w renomowanych czasopismach takich jak: **Problemy współczesnej medycyny, Journal of Cosmetic Dermatology, Journal of Clinical Medicine.**

Przedstawiona do oceny praca liczy 105 stron i cechuje się starannością edytorską oraz ma typowy układ dla rozpraw doktorskich w oparciu o cykl publikacji naukowych. Składa się z wykazu skrótów, wstępu, celu pracy, materiału i metodyki, wyników badań w formie omówienia publikacji będących przedmiotem rozprawy, dyskusji i wniosków, bibliografii, streszczenia w języku polskim i angielskim. Dodatkowo Autorka dołączyła załączniki: formularz świadomej zgody badanego, ankietę subiektywnej oceny uczestników badania, analizę bibliometryczną, zgodę komisji bioetycznej oraz oświadczenia wszystkich współautorów publikacji.

Celem przeprowadzonych badań było:

- 1) Ocena porównawcza wpływu 20% i 30 % kwasu azelainowego na wybrane parametry skóry: nawilżenie, intensywność zaczerwienienia, poziom melaniny oraz elastyczność skóry.
- 2) Ocena porównawcza wpływu terapii skojarzonej kwasu azelainowego i kwasu fitowego oraz kwasu azelainowego, kwasu fitowego i witaminy C na parametry skóry takie jak: nawilżenie, intensywność zaczerwienienia, poziom melaniny oraz elastyczność skóry.
- 3) Ocena porównawcza wpływu terapii skojarzonej kwasu azelainowego i witaminy C oraz mezoterapii mikroigłowej z zastosowaniem tych samych składników aktywnych na wybrane parametry skóry: nawilżenie, intensywność zaczerwienienia, poziom melaniny oraz elastyczność skóry.

- 4) Subiektywna ocena efektów zabiegowych na podstawie autorskiej ankiety, po wykonanej serii zabiegów oraz ocena wystąpienia możliwych reakcji niepożądanych.

Wyniki badań zostały przedstawione w cyklu trzech prac, które stanowią podstawę rozprawy doktorskiej:

1. Markiewicz-Tomczyk A, Budzisz E, Erkiert-Polguj A. Assessment of effectiveness of 20% and 30% azelaic acid in anti-aging treatment. *Problemy współczesnej medycyny cz. III*, 2023, 7, 85-97. **20 pkt.**
2. Markiewicz-Tomczyk A, Budzisz E, Erkiert-Polguj A. Clinical evaluation of anti-aging effects of combined therapy-Azelaic acid, phytic acid, and vitamin C applied layer by layer in females with Fitzpatrick skin types II and III. *J Cosmet Dermatol*. 2022 Dec;21(12):6830-6839. doi: 10.1111/jocd.15359. **70 pkt. IF = 1.621**
3. Markiewicz-Tomczyk, A.; Budzisz, E.; Erkiert-Polguj, A. A. Subjective and Objective Assessment of Combined Methods of Applying Chemical Peels and Microneedling in Antiaging Treatments. *J. Clin. Med.* 2023, 12, 1869. **140 pkt. IF = 4.964**
<https://doi.org/10.3390/jcm12051869>

W badaniu wzięło udział 60 kobiet podzielonych na 3 grupy badane, w przedziale wiekowym 35-60 lat, posiadającym II i III fototyp skóry wg skali Fitzpatricka. Wszyscy uczestnicy badania wykazywali cechy starzejącej się skóry takie jak: przebarwienia, nadmiernie rozszerzone naczynia, rumień, suchość, zmarszczki. Badanie obejmowało serię 8 zabiegów. W I grupie 20 kobiet miało wykonany zabieg co 10-14 dni aplikując 20% i 30% kwas azelainowy metodą „split-face”. W II grupie 20 kobiet miało wykonany zabieg co 7 dni, aplikując również metodą „split-face” 20% kwas azelainowy w połączeniu z 30% kwasem fitowym oraz 20% kwas azelainowy, 30% kwas fitowy i 40 % witaminę C. W III grupie 20 kobiet miało wykonane zabiegi w tym samym odstępie czasu, metodą „split-face” aplikując 20% i 40% witaminę C oraz 20% kwas azelainowy, 10% witaminę C i mezoterapię mikroigłową. Oceny skuteczności zabiegów dokonano za pomocą sond Mexameter, Corneometer, Cutometer

urządzenia MPA - The Multi Probe Adapter Systems (Courage + Khazaka electronic GmbH, Köln, Germany). Przed przystąpieniem do badania oraz po zakończeniu serii zabiegów u wszystkich wykonano dokumentację fotograficzną.

Na podstawie przeprowadzonych badań Doktorantka wyciągnęła następujące wnioski:

1. Peelingi zawierające 20% i 30% kwas azelainowy zmniejszają przede wszystkim poziom melaniny i rumienia, ponadto preparaty są bardzo dobrze tolerowane przez wrażliwą skórę, nie powodując nadmiernych podrażnień. Nie wykazano istotnej statystycznie przewagi 30% kwasu azelainowego nad 20 %, dlatego do dalszych badań użyto kwasu o niższym stężeniu, ograniczając w ten sposób możliwość wystąpienia działań niepożądanych.
2. Miejscowe stosowanie (warstwa po warstwie) preparatów zawierających kwas azelainowy, kwas fitowy i witaminę C poprawiło elastyczność skóry, zmniejszyło widoczność przebarwień i rumienia oraz poprawiało nawilżenie. Nowatorska technika warstwowej aplikacji dwóch lub trzech preparatów jeden po drugim nie powodowała podrażnień i reakcji alergicznych. Ponadto zastosowanie 2 lub 3 odpowiednio dobranych substancji czynnych przynosi lepszy efekt przeciwstarzeniowy ze względu na ich uzupełniające się działania.
3. Zastosowanie łączonej techniki zabiegowej składającej się z mezoterapii mikroigłowej w połączeniu z kwasem azelainowym i witaminą C w znacznym stopniu poprawiło badane parametry skóry, nie powodując długotrwałej reakcji podrażnienia skóry. Dzięki tej metodzie uzyskano najlepszy efekt przeciwstarzeniowy znacząco poprawiając elastyczność skóry, nawilżenie oraz zmniejszając rumień i przebarwienia.
4. Stosowanie metod skojarzonych zapewnia lepsze i długotrwałe efekty, zachowując bezpieczeństwo zabiegowe i minimalizując ryzyko wystąpienia niepożądanych reakcji.
5. Autorska ankieta potwierdziła uzyskane w ocenie aparaturowej wyniki. Wszystkie uczestniczki badania zauważyły znaczną poprawę stanu skóry po serii zabiegów z użyciem peelingów chemicznych oraz mezoterapii mikroigłowej. Kobiety zaobserwowały poprawę ogólnego kolorytu skóry, zmniejszenie zaczerwienienia,

poprawę nawilżenia, wygładzenie drobnych zmarszczek, poprawę elastyczności skóry oraz zmniejszenie wrażliwości skóry na czynniki zewnętrzne

Podsumowanie i wniosek końcowy

W mojej opinii Doktorantka dobrze zaplanowała badania naukowe, cele pracy zostały dobrze sformułowane, badania przeprowadziła rzetelnie i poprawnie zinterpretowała wszystkie wyniki. Wnioski z badań były odpowiedzią na postawione cele.

Podsumowując, rozprawa doktorska mgr Agaty Markiewicz-Tomczyk stanowi oryginalne rozwiązanie problemu badawczego, świadczy o dojrzałości naukowej i umiejętności Doktorantki do prowadzenia badań naukowych.

W związku z powyższym mam zaszczyt przedłożyć Radzie Nauk Farmaceutycznych Uniwersytetu Medycznego w Łodzi wniosek o przyjęcie ocenionej pracy jako rozprawy na stopień doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki farmaceutyczne oraz dopuszczenie mgr Agaty Markiewicz-Tomczyk do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art. 187 ust.1-4 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 - Prawo o Szkolnictwie Wyższym i Nauce (t. j. Dz. U. z 2018 r. poz. 1668).

Ze względu na szczególną wartość merytoryczną pod względem naukowo-poznawczym, społecznym a praktycznym zwracam się do Rady Nauk Farmaceutycznych Uniwersytetu Medycznego w Łodzi z wnioskiem o jej wyróżnienie.


KIEROWNIK
Katedry Kosmetyki
i Dermatologii Estetycznej
prof. dr hab. Barbara Zegarska