



UMCS

prof. dr hab. Piotr Właż  
Zakład Fizjologii Zwierząt  
Instytut Biologii i Biochemii  
Uniwersytet Marii Curie-Skłodowskiej  
ul. Akademicka 19, 20-033 Lublin

Tel. 81 537-59-34, faks: 81 537-59-01  
e-mail. piotr.wlaz@umcs.lublin.pl

## O C E N A

### **pracy doktorskiej mgr Magdaleny Jarosz pt. *Wpływ jonów cynku na aktywność niektórych niesterydowych leków przeciwzapalnych (NLPZ)***

Niesterydowe leki przeciwzapalne należą do najczęściej stosowanych leków na świecie. Większość ludzi doświadczających umiarkowanego bólu różnego pochodzenia często bezkrytycznie sięga po przedstawicieli tej klasy leków. Niestety, wbrew powszechnemu mniemaniu, nie są to leki w pełni bezpieczne, ich stosowanie jest obarczone ryzykiem wystąpienia poważnych, niejednokrotnie zagrażających życiu, efektów niepożądanych, najczęściej związanych z negatywnym oddziaływaniem na przewód pokarmowy. Opracowanie metod zwiększania aktywności przeciwbólowej i przeciwzapalnej z jednoczesnym ograniczeniem gastrotoksyczności wywołanej przez niesterydowe leki przeciwzapalne może niewątpliwie przyczynić się do znalezienia bezpieczniejszych metod zwalczania bólu, a w dalszej perspektywie do zwiększenia efektywności leczenia, co z pewnością miałooby duży wpływ na wskaźniki zdrowia publicznego. Jednym z czynników mogących wpływać korzystnie na działanie niesterydowych leków przeciwzapalnych są jony cynku.

Temu zagadnieniu poświęcona jest rozprawa doktorska mgr Magdaleny Jarosz, której przedmiot stanowią badania nad wpływem jonów cynku na aktywność przeciwzapalną i gastrotoksyczność wybranych niesterydowych leków przeciwzapalnych. Przedłożona do oceny praca została wykonana w Zakładzie Radioligandów Katedry Farmakobiologii Wydziału Farmaceutycznego Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum w Krakowie pod kierunkiem prof. dr. hab. Tadeusza Librowskiego. Promotorem pomocniczym pracy jest



Wł

dr hab. Katarzyna Młyniec. Recenzowana praca jest doskonale osadzona w problematyce badań prowadzonych w Katedrze Farmakobiologii, która w obszarze dotyczącym badania biometali jest wyróżniającym się ośrodkiem naukowym nie tylko w kraju, ale też na arenie międzynarodowej.

Rozprawę doktorską mgr Magdaleny Jarosz stanowi jednotematyczny cykl publikacji składający się z niżej wymienionych czterech oryginalnych prac doświadczalnych i jednej przeglądowej.

1. Gaweł M, Librowski T, Lipkowska A. Influence of zinc hydroaspartate on the anti-inflammatory and gastric activity of ketoprofen in rats. *Pharmacological Reports* 2014, 65, 214–219.
2. Gaweł M, Lipkowska A, Herman M, Golasik M, Piekoszewski W, Gomolka E, Schlegel-Zawadzka M, Opoka W, Nowak G, Librowski T. Chronic treatment with zinc hydroaspartate induces anti-inflammatory and anti-ulcerogenic activity in rats. *Pharmacological Reports* 2014, 66, 862–866.
3. Lipkowska A, Gaweł M, Olbert M, Gdula-Argasińska J, Tyszka-Czochara M, Rij E, Rak A, Rażny K, Sałat K, Librowski T. Differential effects of zinc supplementation on the anti-inflammatory activity of ketoprofen in rats. *Acta biologica cracoviensia Series Zoologia* 2014, 5556, 108–113.
4. Jarosz M, Olbert M, Wyszogrodzka G, Młyniec K, Librowski T. Antioxidant and anti-inflammatory effects of zinc. Zinc-dependent NF- $\kappa$ B signaling. *Inflammopharmacology* 2017, 25, 1,11-24. (praca przeglądowa)
5. Jarosz M, Szkaradek N, Marona H, Nowak G, Młyniec K, Librowski T. Evaluation of anti-inflammatory and ulcerogenic potential of zinc-ibuprofen and zinc-naproxen complexes in rats. *Inflammopharmacology* 2017, doi: 10.1007/s10787-017-0361-0.

Cztery spośród pięciu prac zostało opublikowanych w renomowanych czasopismach naukowych, których łączny współczynnik wpływ (*Impact Factor*) wynosi 10,354. Udział mgr Magdaleny Jarosz we wszystkich publikacjach składających się na rozprawę doktorską nie budzi żadnych wątpliwości. W czterech pracach cyklu Doktorantka jest pierwszym autorem, co jednoznacznie wskazuje zarówno na Jej wiodącą rolę w planowaniu i przeprowadzeniu badań, jak i w opracowaniu oraz analizie wyników, a także w przygotowaniu manuskryptów.

Rozprawę otwiera zwięzły wstęp, w którym Autorka szczegółowo opisała założenia swojego projektu badawczego, omawiając kolejno mechanizmy działania niesterydowych

leków przeciwzapalnych z uwzględnieniem ich działania gastrotoksycznego oraz krótko scharakteryzowała funkcje fizjologiczne cynku i jego ochronne znaczenie w procesach zapalnych, przy czym pełna charakterystyka tego pierwiastka stanowi temat pracy przeglądowej włączonej do niniejszego cyklu publikacji.

Celem pracy była ocena wpływu jonów cynku na aktywność przeciwzapalną i gastrotoksyczność wybranych niesterydowych leków przeciwzapalnych. Cel pracy Doktorantka zrealizowała poprzez: 1) określenie działania przeciwzapalnego wodorooasparagianu cynku po stosowaniu jednorazowym, subchronicznym lub chronicznym dwiema drogami podania (dożołądkowo lub dootrzewnowo), 2) zbadanie wpływu wodorooasparagianu cynku na aktywność przeciwobrzękową, przeciwbólową i wrzodotwórczą ketoprofenu, ibuprofenu i naproksenu, 3) zbadanie działania przeciwobrzękowego i gastrotoksycznego zsyntezowanych kompleksów cynk-ibuprofen i cynk-naproksen, oraz 4) oznaczenie zawartości cynku w surowicy oraz w tkankach żołądka po chronicznym podawaniu wodorooasparagianu cynku.

Badania przeprowadzono na szczurach, samcach szczepu Wistar. Wszystkie procedury eksperymentalne wykonywane na zwierzętach uzyskały pozytywną opinię Lokalnej Komisji Etycznej ds. Doświadczeń na Zwierzętach działającej przy Uniwersytecie Jagiellońskim w Krakowie. Autorka w swych badaniach zastosowała kilka testów stosowanych w farmakologii doświadczalnej, takich jak: oznaczanie aktywności przeciwobrzękowej i przeciwbólowej w teście karagenowym czy ocena wpływu na błonę śluzową żołądka *post mortem*. Dodatkowym atutem pracy są badania biochemiczne, w toku których Doktorantka oznaczyła stężenie cynku w surowicy i w zmineralizowanych próbkach żołądka z wykorzystaniem atomowej spektrometrii absorpcyjnej z atomizacją w płomieniu. Dobór metod uważam za przemyślany, gdyż ich wykorzystanie umożliwiło pełną charakterystykę farmakologiczną badanych związków zgodnie z założeniami pracy.

Praca doktorska zawiera zwięzłą, bardzo dobrze napisaną dyskusję liczącą 5 stron, w której Doktorantka konfrontuje uzyskane przez siebie wyniki z wynikami badań innych autorów. Ta część pracy świadczy o Jej doskonałym przygotowaniu teoretycznym. Rozdział dowodzi znajomości rozległego piśmiennictwa, umiejętności jego wykorzystania do oceny wyników własnych, a także czytelnej prezentacji złożonej problematyki. Do pracy dołączone zostało krótkie streszczenie w języku polskim i angielskim oraz piśmiennictwo do wstępu i dyskusji w liczbie 54 pozycji. Nieco zabrakło mi zwykle zamieszczanego podrozdziału

„Wnioski”, choć nie jest to uwaga krytyczna, bowiem wnioski zostały zawarte w poszczególnych składowych ocenianego cyklu publikacji.

W toku przeprowadzonych badań Autorka potwierdziła właściwości przeciwzapalne jonów cynku oraz celowość suplementacji tym pierwiastkiem w przebiegu procesów zapalnych oraz w trakcie terapii z użyciem niesterydowych leków przeciwzapalnych. Potwierdziła również gastroprotekcyjny wpływ jonów cynku po podaniu ketoprofenu, ibuprofenu i naproksenu. Wyniki badań sugerują korzystny efekt kojarzenia jonów cynku z niesterydowymi lekami przeciwzapalnymi w celu obniżenia ich dawek i zmniejszenia ich działania gastrotoksycznego

Pracę oceniam bardzo pozytywnie. Doktorantka wybrała interesujący i aktualny temat, oraz zastosowała właściwe metody. Analiza i ocena publikacji będących elementami składowymi cyklu publikacji dowodzi oryginalności rozwiązania problemu naukowego, a także ugruntowanej wiedzy Doktorantki w dziedzinie farmakologii eksperymentalnej. Rozprawa świadczy także o doskonałym opanowaniu metodyki badawczej właściwej reprezentowanej dziedzinie nauki, co stanowi jeden z zasadniczych atrybutów umiejętności samodzielnego prowadzenia pracy naukowej.

Z obowiązku recenzenta chciałbym przedstawić kilka drobnych uwag, które nasunęły mi się podczas zaznajamiania się z ocenianą rozprawą:

1. Czy przeprowadzone badania pozwalają na stwierdzenie, że za obserwowane efekty odpowiadają jony cynku, czy raczej jego wodorooasparaginian? Nie wykonano badań porównawczych z wykorzystaniem np. chlorku cynku, czy jest możliwe, by anion odgrywał tu jakąś rolę?
2. W omówieniu możliwych mechanizmów gastroprotekcyjnego działania cynku nie uwzględniono możliwości podwyższania pH soku żołądkowego. Jony cynku, co opisali Kirchhoff i wsp. (Zinc salts provide a novel, prolonged and rapid inhibition of gastric acid secretion, Am. J. Gastroenterol. 106:62–70, 2011) natychmiastowo, co odróżnia je od inhibitorów pompy protonowej, i długotrwale, hamują wytwarzanie kwasu solnego przez komórki okładzinowe śluzówki żołądka.
3. Zamiast określenia „metodologia badań” powinno się używać określenia „metody badań”.
4. Termin „podanie jednodniowe” należałoby zastąpić terminem „podanie jednorazowe”.

Podsumowując, przedstawiona do oceny rozprawa doktorska mgr Magdaleny Jarosz zatytułowana „*Wpływ jonów cynku na aktywność niektórych niesterydowych leków przeciwzapalnych (NLPZ)*” została doskonale zaplanowana i zrealizowana pod względem metodycznym, a wnioski sformułowane na podstawie uzyskanych wyników stanowią istotny wkład Doktorantki do poszerzenia istniejącej wiedzy na temat możliwości wykorzystania cynku do zwiększenia aktywności niesterydowych leków przeciwzapalnych i jednoczesnego zmniejszenia ich gastrotoksyczności, co oprócz wartości poznawczej może mieć implikacje kliniczne. Z pełnym przekonaniem uważam, że rozprawa ta spełnia wymogi stawiane pracom doktorskim w myśl ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym, oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz.U. Nr 65, poz. 595 z późn. zm.). Zwracam się zatem do Wysokiej Rady o dopuszczenie mgr Magdaleny Jarosz do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Dużą wartość rozprawy w zakresie oryginalności tematyki, zastosowanych metod badawczych, jak też profesjonalizmu w opracowaniu i interpretacji wyników, oraz ich upowszechnienie w renomowanych periodykach o zasięgu międzynarodowym upoważnia mnie do zwrócenia się z wnioskiem o wyróżnienie ocenianej pracy.

*Lublin 22 sierpnia 2017 r.*

Kierownik Zakładu  
  
prof. dr hab. Piotr Wlaz