



UNIWERSYTET MEDYCZNY W LUBLINIE  
WYDZIAŁ FARMACEUTYCZNY  
z ODDZIAŁEM ANALITYKI MEDYCZNEJ  
KATEDRA I ZAKŁAD FARMACJI  
STOSOWANEJ



Chair and Department of Applied Pharmacy  
ul. W. Chodźki 1, 20-093 LUBLIN  
tel./fax. 81-742-38-08, e-mail: farm.stos@umlub.pl

Lublin, 25.02.19

Ocena

rozprawy doktorskiej Pani mgr Magdaleny Olbert,

Doktorantki Zakładu Radioligandów Katedry Farmakobiologii Wydziału Farmaceutycznego CM UJ w Krakowie pt.: Ocena działania przeciwzapalnego nanocząstek tlenku cynku w modelu *in vivo* i *in vitro*

Celem badań doktorantki była ocena działania przeciwzapalnego i gastroprotekcijnego nanocząstek tlenku cynku (ZnONP) podczas jednoczesnego podawania ketoprofenu, oraz porównanie działania nanocząstek tlenku cynku do tlenku cynku w formie standardowej.

Ze względu na to, że forma rozproszenia substancji aktywnej wpływa bezpośrednio na jej dostępność biologiczną, a tym samym na efekt terapeutyczny, podjęty w pracy problem badawczy uważam za bardzo ważny zarówno z naukowego, jak i praktycznego punktu widzenia.

Konstrukcja pracy jest w nowej formule. Składa się z kopii 4 spójnych tematycznie prac naukowych i jednego rozdziału w monografii, opublikowanych w latach 2017 – 2018, poprzedzonych wprowadzeniem w tematykę badawczą (I), celem pracy (II) opisem części doświadczalnej (III), opisem uzyskanych wyników (IV) i dyskusją z podsumowaniem (V). Prace te opublikowane zostały w czasopismach o uznanym poziomie naukowym, o czym świadczy sumaryczna punktacja MNiSW równa 56.

Fakt ukazania się artykułów w renomowanych czasopismach jest oczywistym dowodem na ich oryginalność i elementy nowości, co uważam jest warte zdecydowanego podkreślenia. Oceniając wartość naukową prezentowanych prac należy stwierdzić, że Doktorantka posiada bardzo szeroką i ugruntowaną wiedzę, szerokie umiejętności zawodowe oraz opanowała trudne metody analityczne.

W celu realizacji założonego celu badawczego Doktorantka wykonała badania *in vivo*, w których oceniła:

- a) wpływ podania obu form cynku w na działanie przeciwzapalne ketoprofenu w teście karageninowym wg metody Wintera i wsp., 1962)
- b) działanie gastroprotecyjne obu form tlenku cynku wg metody Komatsu i wsp. (1973)
- c) zawartość cynku i innych pierwiastków (miedzi, magnezu i wapnia) w próbkach surowicy zwierząt

Doktorantka przeprowadziła również badania *in vivo*, w których oceniła działanie nanocząstek tlenku cynku na poziom białek prozapalnych (cyklooksygenaza 2 (COX-2), syntaza prostaglandyny E2, czynnik jądrowy Nrf2, receptor dla prostaglandyny F2 $\alpha$  (FP receptor)) w komórkowym modelu zapalenia (mysie makrofagi RAW 264.7) indukowanego polisacharydem.

Uzyskane wyniki badań dotyczące oceny działania przeciwzapalnego nanocząstek cynku, ich wpływu na działanie przeciwzapalne ketoprofenu wyraźnie wskazały na przewagę zastosowania formy nanocząstek nad formą standardową (**Publikacja 1**). Doktorantka wykazała także ochronne działanie obu form tlenku cynku na błonę śluzową żołądka podczas jednoczesnego stosowania ketoprofenu. W dalszym etapie badań, w celu oceny przyswajalności obu badanych form cynku, Doktorantka oznaczyła ich poziom w surowicy u zwierząt zarówno po podaniu *p.o.*, jak i po podaniu *i.p.* Wykazała, że podanie *per os* obu badanych form cynku nie wpływa znacząco na jego stężenie w surowicy, natomiast w przypadku podania (*i.p.*) obie z zastosowanych dawek nanocząstek cynku zwiększały stężenie cynku w surowicy (odpowiednio o 97% i 564%), a w przypadku cynku w formie standardowej, efekt istotny statystycznie notowano tylko dla wyższej dawki (14 mg/kg) (**Publikacje 4, 5**). Następnie wyniki dotyczące stężeń cynku porównała z wynikami oznaczeń miedzi, wapnia i magnezu. Wykazała spadek stężenia miedzi zarówno u zwierząt otrzymujących sam cynk w formie nanocząstek (*i.p.*), jak i u zwierząt otrzymujących nanocząstki cynku i ketoprofenu (**Publikacja 4**). W przypadku magnezu, obserwowała obniżenie jego stężenia w surowicy po podaniu cynku w standardowej formie w dawce 14 mg/kg, a przypadku poziomu wapnia wykazała brak zmian (**Publikacja 5**).

W badaniach *in vitro* Doktorantka wykazała zmniejszenie poziomu białek prozapalnych cyklooksygenazy 2 (COX-2), syntazy prostaglandyny E2 po suplementacji ZnONP, co świadczy o jego aktywności przeciwzapalnej (**Publikacja 2**).

Z obowiązku recenzenta chciałabym zwrócić uwagę, że zaobserwowałam rozbieżności w opisie wyników pomiędzy częścią opisową, a tekstem publikacji. Na stronie 27 Doktorantka pisze „w surowicach zwierząt po podaniu tlenku cynku w formie standardowej (*i.p.*) w obu zastosowanych dawkach nie wykazano istotnych różnic w poziomie Zn, natomiast treści pracy, wyniki i figura 1 (B) wyraźnie wynika, że zastosowanie dawki 14mg/kg (*i.p.*) zwiększało stężenia cynku o 136%. Na stronie

29 Doktorantka pisze „zaobserwowano obniżenie poziomu magnezu w surowicy szczurów otrzymujących obie formy cynku w dawce 14 mg/kg (p.o), natomiast z tabeli nr 1 zawartej w publikacji nr 5 wyraźnie wynika, że statystycznie istotny spadek obserwowano jedynie w przypadku podania standardowej formy tlenku cynku, zarówno po podaniu (p.o.), jak i (i.p.). Oczywiście nieścisłości te traktuję jedynie jako drobną pomyłkę w tekście, która nie ma wpływu na moją dalszą ocenę.

Podsumowując, przedstawiona do oceny praca doktorska stanowi spójny tematycznie zbiór publikacji dotyczący oceny działania przeciwwzapalnego nanocząstek tlenku cynku w modelach *in vivo* i *in vitro*. Uzyskane wyniki są jasne i przejrzyste, a wnioski umieszczone pod koniec rozdziału V wysunięte są prawidłowo i wyraźnie wskazują na korzystniejszy efekt terapeutyczny cynku w formie nanocząstek, w porównaniu do formy standardowej.

Oprócz przedstawionego cyklu stanowiącego podstawę rozprawy doktorskiej Pani Magdalena Olbert jest współautorką 5 prac opublikowanych w czasopismach posiadających wskaźnik IF = 9,345, a łączny IF prac wchodzący w skład dorobku naukowego wynosi 13,413 (155 pkt. MNiSW). Jest też współautorem 22 doniesień zjazdowych, z czego (15 to prezentacje ustne), a 7 z 22 było prezentowanych na konferencjach zagranicą.

Zwrócić należy także uwagę na staże i szkolenia naukowe odbyte przez Doktorantkę, tj. udział w programie Socrates-Erasmus w Holandii, szkolenie Pollasa dla osób odpowiedzialnych za planowanie i wykonywanie procedur i doświadczeń na zwierzętach, udział w XXXIII Szkole Zimowej Instytutu Farmakologii PAN na temat bioinżynierii i neurobiologii w medycynie, oraz udział w warsztatach „Badania kliniczne produktów leczniczych w ujęciu praktycznym”

Na podstawie ocenianej rozprawy doktorskiej oraz przedstawionego życiorysu stwierdzam, że mgr Magdalena Olbert jest kreatywnym badaczem, posiada istotny dorobek naukowy (sumaryczny IF = 13,413; 155 pkt. MNiSW), z niezaprzeczalnymi elementami nowych odkryć, dlatego wnoszę o dopuszczenie Pani mgr Magdaleny Olbert do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

KIEROWNIK  
KATEDRY I ZAKŁADU FARMACJI STOSOWANEJ

prof. dr hab. Ewa Poleszak