



WARSZAWSKI UNIWERSYTET MEDYCZNY  
MEDICAL UNIVERSITY OF WARSAW

Zakład Farmakodynamiki i Patofizjologii

Dr hab. n. farm. Magdalena Bujalska-Zadrożny

Zakład Farmakodynamiki

Warszawski Uniwersytet Medyczny

ul. Banacha 1b

02-097, Warszawa

Warszawa, 27.07.2019

**RECENZJA**

**Rozprawy na stopień doktora nauk farmaceutycznych Pani mgr Aleksandry Rak zatytułowanej „Poszukiwanie nowych, uroselektywnych alfa1 –adrenolityków w grupie arylosulfonamidowych pochodnych aryloksyalkiloamin” wykonanej w Zakładzie Wstępnych Badań Farmakologicznych Katedry Farmakodynamiki Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum w Krakowie, pod kierunkiem Pana dr hab. Jacka Sapy.**

Łagodny rozrost gruczołu krokowego jest najczęstszą nieprawidłowością układu moczowo-płciowego u mężczyzn po 50-ym roku życia. Stanowi niejednorodny zespół zmian patofizjologicznych i dolegliwości, na który składają się cztery zasadnicze elementy: 1) powiększenie gruczołu krokowego, 2) obecność przeszkody podpęcherzowej, 3) dolegliwości ze strony dolnego odcinka dróg moczowych obejmujące objawy fazy gromadzenia moczu w pęcherzu moczowym i fazy wydalania z niego moczu, 4) dysfunkcja mięśnia wypieracza.

Łagodny rozrost gruczołu krokowego bardzo rzadko stanowi bezpośrednią przyczynę zagrożenia życia, jednak znacznie ogranicza jego jakość, a przy braku podjęcia leczenia prowadzi do rozwoju licznych zaburzeń. Oprócz objawów ze strony dolnych dróg moczowych chorzy dodatkowo mogą doświadczać uczucia niepokoju, zaburzeń depresyjnych, bezsenności oraz zaburzeń seksualnych.

Zarówno mięśń gruczołu krokowego jak i mięśniówka pęcherza są pod kontrolą układu autonomicznego. W miarę procesu starzenia dochodzi do pojawienia się stopniowej

poświęcony udziałowi poszczególnych podtypów receptorów  $\alpha_1$ -adrenergicznych w procesie rozwoju poszczególnych objawów towarzyszących chorobie, oraz uzasadnienie przyczyny stosowania tej grupy leków. Opracowanie części teoretycznej rozprawy stanowi logiczny ciąg uzupełniających się informacji. Doktorantka wykazała umiejętność krytycznego korzystania z piśmiennictwa naukowego, zdolność selekcji i właściwej segregacji danych w odniesieniu do podjętego tematu, jak również zwięzłości opisu. Świadczy to o bardzo dobrym teoretycznym przygotowaniu Autorki do rozwiązania podjętego zadania badawczego.

W oparciu o przesłanki przedstawione we wstępie Doktorantka precyzyjnie sformułowała cel rozprawy, uzasadniając potrzebę poszukiwania nowych uroselektywnych antagonistów receptorów  $\alpha_{1a}$  i  $\alpha_{1d}$ .

Do badań Doktorantka wykorzystwała szczury normotensyjne szczepu Wistar (samce), białe myszy Swiss/Alb (samce) oraz kawie domowe rasy Outbred (samce).

Badania przesiewowe 43 związków objęły określenie ich powinowactwa do receptorów  $\alpha_1$ - oraz  $\alpha_2$ -adrenergicznych oraz aktywności wewnętrznej w stosunku do podtypów A i B receptora  $\alpha_1$ . Następnie dla wyselekcjonowanych aktywnych struktur przeprowadzono szereg badań mających na celu ustalenie aktywności wewnętrznej w stosunku do receptorów  $\alpha_{1d}$ -adrenergicznych, aktywności antagonistycznej w stosunku do podtypów receptorów  $\alpha_1$ -adrenergicznych: A, B i D w badaniach bifunkcyjnych, a także badań pozwalających określić potencjalne działania niepożądane, tj. badania wpływu na ciśnienie tętnicze krwi u szczurów normotensyjnych, wpływu na działanie presyjne po podaniu metoksaminy, wpływu na prawidłowy elektrokardiogram szczura, wpływu na profil węglowodanowo-lipidowy, wpływu na mięśniówkę gładką izolowanego jelita cienkiego kawii domowej, w celu określenia potencjalnego działania cholinolitycznego. Pod względem doboru modeli doświadczalnych i realizacji badań część praktyczna rozprawy nie budzi zastrzeżeń. Stosując złożony warsztat badawczy Doktorantka przeprowadziła imponujący szereg doświadczeń, których wyniki zostały poddane analizie statystycznej i przedstawione jako średnie pomiarów  $\pm$  błąd standardowy średniej ( $\pm$  SEM). Duże wrażenie wzbudza duża liczba i szeroki zakres badań. Czy Doktorantka wszystkie badania wykonywała sama?

W czym były rozpuszczane badane związki? Przy przewlekłych dootrzewnowych iniekcjach często obserwuje się zapalenie otrzewnej u badanych zwierząt. Czy po zakończeniu eksperymentu oceniano stan narządów wewnętrznych? Czy Doktorantka posiada dane dotyczące wstępnych badań toksyczności nowych związków?

związków, o potencjalnie lepszych właściwościach farmakologicznych. Wartość wyników niewątpliwie wzmacnia ich dotychczasowe opublikowanie w dwóch czasopismach.

Pracę doktorską Pani Aleksandry Rak oceniam wysoko. Patrząc krytycznym okiem, trudno mi w ocenianej dysertacji dostrzec słabe punkty czy merytoryczne błędy.

Chciałabym podkreślić, że część teoretyczna jak i doświadczalna Rozprawy świadczy o znakomitym przygotowaniu teoretycznym i manualnym Doktorantki, umiejętność organizowania pracy badawczej, a także planowania i rozwiązywania zagadnień naukowych.

Przedstawiając powyższą ocenę kieruję do Wysokiej Rady Wydziału Farmaceutycznego Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum w Krakowie wniosek o dopuszczenie Pani mgr Aleksandry Rak do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

**KIEROWNIK**  
**Zakładu Farmakodynamiki i Patofizjologii**  
*M. Bujalska-Zadrożny*  
**dr hab. n. farm. Magdalena Bujalska-Zadrożny**