



**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, 07.08.2019

**OCENA**

Rozprawy doktorskiej Aleksandry Rak pt.: „Poszukiwanie nowych, uroselektywnych  $\alpha_1$ -adrenolityków w grupie arylosulfonamidowych pochodnych aryloksyalkiloamin”

Leki blokujące receptory  $\alpha_1$ -adrenergiczne ( $\alpha_1$ -adrenolityki) stanowią ważną terapeutycznie grupę leków. Wywołują rozkurcz mięśni gładkich naczyń krwionośnych oraz rozkurcz włókien mięśniowych zrębu stercza, sterczowego odcinka cewki i okolicy ujścia wewnętrznego cewki moczowej. Efektem ich działania jest obniżenie ciśnienia tętniczego (wpływ na naczynia) oraz zmniejszenie oporu w przepływie moczu (osłabienie objawów łagodnego rozrostu stercza). W leczeniu nadciśnienia tętniczego są obecnie wykorzystywane rzadziej, głównie z powodu ich gorszej tolerancji w porównaniu z pozostałymi, nowszymi, głównymi klasami leków hipotensyjnych, natomiast w leczeniu łagodnego rozrostu stercza nadal stanowią leki pierwszego wyboru. Wyniki licznych badań klinicznych świadczą o ich dużej skuteczności wyrażającej się złagodzeniem, a nawet zniesieniem objawów ze strony dróg moczowych (LUTS) oraz wybitną poprawą objektywnych mierników mikcji. Niestety pomimo dużej skuteczności terapeutycznej leki te nie hamują progresji choroby mierzonej zwiększeniem objętości stercza, a także ryzykiem wystąpienia zatrzymania moczu, dlatego nadal należy poszukiwać skuteczniejszych i bezpieczniejszych terapii.

Mając powyższe na uwadze, jak i to, że łagodny rozrost gruczołu krokowego jest najczęstszą chorobą układu moczowo-płciowego u mężczyzn po 50. roku życia, postawiony w rozprawie cel pracy, czyli wyselekcjonowanie spośród pochodnych (aryloksy)alkiloamin związków uroselektywnych względem receptora  $\alpha_1$ -adrenergicznego i zbadanie ich pod kątem użyteczności w leczeniu objawów rozrostu gruczołu krokowego, uważam za wysoce zasadny. Temat dotyczy zagadnień aktualnych, a jego wyniki mogą nie tylko stanowić uzupełnienie istniejącego stanu wiedzy z tego zakresu, ale również mieć zastosowanie aplikacyjne.

Przedstawiona do oceny praca obejmuje 117 stron, 35 rycin i 13 tabele. Praca posiada typowy układ edytorski: Wstęp (24 strony), Cel pracy (1 strona), Wzory, nazwy chemiczne i symbole badanych związków (12 stron) z Materiał i odczynniki (4 strony), Metodyka (10 stron), Wyniki (41 stron), Dyskusja (10 stron), Wnioski (1 strona), Streszczenie w języku polskim i angielskim (2 strony) oraz Piśmiennictwo (159 pozycji) – odpowiednio dobrane i prawidłowo cytowane.

Nie chcąc powtarzać informacji zawartych w rozprawie (które zapewne doktorantka przedstawi w czasie obrony) moja recenzja skoncentruje się tylko na najważniejszych pozytywnych oraz negatywnych aspektach rozprawy.

Cel badań Autorka zrealizowała w dwóch fazach. W pierwszej fazie wykonała badania przesiewowe w których określiła powinowactwo badanych związków do receptorów  $\alpha_1$ - oraz  $\alpha_2$ -adrenergicznych oraz aktywność wewnętrzną do podtypów A i B receptora  $\alpha_1$ -adrenergicznego *in vitro*. Zwieńczeniem tych badań było wyselekcjonowanie czterech związków o najwyższym powinowactwie do receptorów  $\alpha_1$ -adrenergicznych. W drugiej fazie badań Doktorantka dokonała oceny aktywności wewnętrznej wybranych 4 struktur do podtypu D receptora  $\alpha_1$  – adrenergicznego (*in vivo*) oraz aktywności antagonistycznej względem podtypów A, B i D receptorów  $\alpha_1$ -adrenergicznych. Następnie oceniła aktywność farmakologiczną badanych związków metodami *in vivo*. Określiła ich aktywność hipotensyjną, wpływ na presyjne działanie metoksaminy (w celu potwierdzenia aktywności  $\alpha_1$ -adrenolitycznej), wpływ na profil węglowodanowo-lipidowy, wpływ na elektrokardiogram zwierząt oraz określiła aktywność cholinolityczną. W tym miejscu należy zadać pytanie, dlaczego aktywność cholinolityczną oznaczano na jelicie cienkim kawii domowej, a nie na jelicie cienkim szczura?. Niemniej wszystkie badania zostały zaplanowane i przeprowadzone prawidłowo oraz z należytą starannością.

Wykonanie doświadczeń i opracowanie wyników nie budzi zastrzeżeń i wskazuje na bardzo dobre przygotowanie (zarówno teoretyczne, jak i praktyczne) i duży wkład pracy Doktorantki – Doktorantka przebadła aż 43 związki.

Uzyskane wyniki Autorka przedstawiła na 51 stronach wydruku komputerowego uzupełnionego przez liczne tabele i ryciny, w których uwzględnione zostały szczegółowe rezultaty poszczególnych eksperymentów. Należy podkreślić przejrzystą i precyzyjną formę prezentacji wyników, co umożliwi czytającemu dokładne zapoznanie się z osiągnięciami pracy i docenienie wkładu Autorki w realizację założeń pracy.

Bardzo pozytywnie oceniam rozdział Dyskusja. Doktorantka umiejętnie dobrała najistotniejsze osiągnięcia własne i umiejętnie skonfrontowała je z dostępną wiedzą w tym zakresie. Wziąwszy pod uwagę, że jest to najtrudniejsza część pracy, szczególnie dla młodego badacza, należy

podkreślić głęboką wiedzę merytoryczną Doktorantki, Jej zdolności analityczne oraz umiejętność przejrzystego przedstawiania swoich przemyśleń.

Wnioski zostały na ogół poprawnie sformułowane i wynikają z dokładnej analizy i właściwej interpretacji uzyskanych wyników. Wskazują także na pełną realizację założeń przyjętych celu pracy oraz uwypuklają wartości poznawcze i aplikacyjne pracy.

Z obowiązku recenzenta chciałabym zwrócić uwagę na pewne niedociągnięcia:

- a) Ryc. 1, 2, 3 (str 4, 5 i 6) – nie są to ryciny własne autorki, więc należy podać źródło – w tym przypadku praca Szopiński T., Dobruch J., Chłosta P.L., Borówka A.: Leczenie farmakologiczne łagodnego rozrostu stercza, Postępy Nauk Farmaceutycznych, t. XXV, nr 4, 2012, 362-370
- b) Tab. 1 (str. 5) – tabela również pochodzi z w/w artykułu, ale posiada niewielkie zmiany: zamienione są kolumny (prawa z lewą) oraz zmienione niektóre sformułowania, np. zamiast „oddawanie moczu w nocy” Autorka napisała „nokturia” – podpis do tabeli powinien zawierać odpowiednią referencję z dopiskiem „modyfikacja własna”; dodatkowo w tabeli jest błąd – zamiast „nokturia”, jest „nokturiaz”, ale można to uznać za błąd literowy
- c) W podpisach pod rycinami należałoby określić jaką metodę statystyczną użyto do opracowania wyników (podane jest tylko ogólnie „analiza wariancji Anova”, np. tab. 6 i 7, ryc. 22, 23, 24 itd.) lub nie jest określone wcale (np. ryc. 20, 21, 28, 29, 30) – brak tych informacji uniemożliwia recenzentowi ocenę prawidłowości wybranych metod statystycznych
- d) Podobnie ryciny: 22-27 – należy podać jaką analizę wariancji użyto do analizy statystycznej – układ ryciny wskazuje na analizę two-way ANOVA. Należałoby także doprecyzować oznaczenia na rycinach – w legendzie słupki czerwony wskazuje na metoksaminy, a ostatni (również czerwony) jest prawdopodobnie połączeniem metoksaminy z odpowiednimi, badanymi związkami.
- e) Bibliografię lepiej byłoby ułożyć w porządku alfabetycznym
- f) Dobrze byłoby umieścić w pracy wykaz tabel i rycin oraz wykaz skrótów
- g) Wnioski: wniosek 2 należałoby połączyć z wnioskiem 1 (jest on komentarzem do tego wniosku; wniosek 10 należałoby usunąć ponieważ stanowi raczej komentarz do pracy wskazujący na potrzebę dalszych badań

Uwagi te przekazuję Autorce z prośbą o naniesienie poprawek w trakcie przygotowywania pracy do druku. Pragnę jednocześnie podkreślić, że nie mają one wpływu na pozytywną ocenę pracy.

Reasumując należy stwierdzić, że prezentowana praca obejmuje szeroko zaplanowane, pracochłonne badania i stanowi istotny wkład – naukowy i aplikacyjny w badania nad poszukiwaniem nowych leków o selektywnym wpływie na receptory  $\alpha_1$ -adrenergiczne. Pracę oceniam jako

wartościową i cenną pozycję w badaniach z zakresu farmakoterapii łagodnego rozrostu gruczołu krokowego.

W moim przekonaniu praca pt.: „Poszukiwanie nowych, uroselektywnych  $\alpha_1$ -adrenolityków w grupie arylosulfonamidowych pochodnych aryloksyalkiloamin” w pełni odpowiada wymaganiom stawianym pracom doktorskim, dlatego przedkładam Wysokiej Radzie Wydziału Farmaceutycznego Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie wniosek o dopuszczenie Pani mgr Aleksandry Rak do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

  
KATEDRA I ZAKŁAD FARMACJI STOSOWANEJ  
prof. dr hab. Ewa Poleszak