**UNIWERSYTET MEDYCZNY W LUBLINIE**

**WYDZIAŁ FARMACEUTYCZNY**

**KATEDRA I ZAKŁAD FARMACJI STOSOWANEJ I SPOŁECZNEJ**

**Chair and Department of Applied and Social Pharmacy**

**20-093 LUBLIN, ul. W. Chodźki 1, tel/fax 81-448-70-40, e-mail: farm.stos@umlub.pl**

Lublin, 17.08.2023

Ocena

Rozprawy doktorskiej mgr Anny Jaros, pt.: „Ocena aktywności przeciwzapalnej cynkowych pochodnych kwasów ksantonylooksyalkanowych", wykonanej w Zakładzie Radioligandów Katedry Farmakobiologii Collegium Medicum UJ w Krakowie

Stan zapalny jest naturalną reakcja obronna organizmu na infekcję lub uszkodzenie. Przyczynami rozwoju stanu zapalnego mogą być czynniki biologiczne, fizyczne, chemiczne, niedotlenienie i niedożywienie tkanki, czy zaburzenia immunologiczne. Przebieg reakcji zapalnej obejmuje szereg etapów kontrolowanych i regulowanych m.in. przez cytokiny, chemokiny, mediatory zapalne i komórki układu immunologicznego. W efekcie toczącego się procesu zapalnego dochodzi do pojawienia się charakterystycznych objawów takich jak: podwyższenie temperatury, zaczerwienienie, obrzęk oraz ból. W leczeniu tych objawów najczęściej i najpowszechniej stosuje się niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ). Niestety leki te obarczone są znaczną ilością działań niepożądanych z których za najbardziej niekorzystne uważa się ich działanie gastrotoksyczne, kardiotokosyczne i hepatotoksyczne. Dlatego poszukiwanie nowych możliwości oddziaływania na procesy zapalne, w tym poszukiwanie nowych, skuteczniejszych leków o większym profilu bezpieczeństwa należy ocenić jako nowatorskie i wychodzące naprzeciw problemom współczesnej medycyny. Tego zadania podjęła się w swojej pracy Doktorantka dokonując oceny aktywności przeciwzapalnej cynkowych pochodnych kwasów ksantonylooksyalkanowych. Do realizacji postawionego celu wykorzystała modele *in vitro* i *in vivo* w których oceniła: cytotoksyczność badanych związków, poziom tlenku azotu, oznaczyła reaktywne formy tlenu, poziom białek prozapalnych, poziom ekspresji genów Ptgs2 i Pla2g4a, aktywność przeciwobrzękową i przeciwbólową przy użyciu odpowiednich testów.

Cel pracy zostały jasno sformułowany, jego zasadność wynika z przedstawionych we Wstępie przesłanek merytorycznych. Uzyskane w wyniku przeprowadzonych badań wyniki mogą nie tylko stanowić uzupełnienie obecnego stanu wiedzy z tego zakresu, ale również mieć zastosowanie aplikacyjne.

Oceniana praca ma typowy układ prac doktorskich: zawiera 110 stron komputerowo opracowanego tekstu łącznie z 48 rycinami i 6 tabelami Pracę rozpoczyna streszczenie w języku polskim i angielskim, następnie umieszczony jest wykaz skrótów oraz spis treści zawierający następujące rozdziały: Wstęp, Cel pracy, Materiał i metody, Wyniki, Dyskusja, Podsumowanie, Wykaz piśmiennictwa (odpowiednio dobranego i cytowanego) oraz spis rycin i tabel. Uważam, że zasadnym byłoby ponumerowanie wykazu piśmiennictwa co ułatwiłoby czytającemu jego ocenę. Wstęp pacy jest bardzo rozbudowany (zawiera 3 główne rozdziały podzielone jeszcze na liczne podrozdziały. Liczy on 37 stron i jest napisany bardzo starannie, na wysokim poziomie merytorycznym. Doktorantka bardzo szczegółowo opisała rolę cynku i jego wpływ na funkcjonowanie poszczególnych układów (układ nerwowy, immunologiczny) mechanizm jego działania antyoksydacyjnego i rolę w procesach zapalnych. Następnie skupiła się na opisaniu roli ksantonów, ich budowy, właściwości, działania przeciwzapalnego i aktywności przeciwnowotworowej. Wstęp zakończony jest podrozdziałem opisującym procesy zapalne w organizmie. Szczegółowo scharakteryzowała mediatory zapalenia oraz rolę niesterydowych leków przeciwzapalnych jako najpowszechniej stosowanych w leczeniu bólu i stanu zapalnego. Przedstawione zagadnienia uszeregowane są logicznie i mają przemyślaną formę, co stanowi doskonałe wprowadzenie do dalszej części rozprawy. Z obowiązku recenzenta chciałam zwrócić w tym miejscu uwagę na kilka kwestii:

1. Strona 12 – co oznacza, że palce cynkowe mają zdolność „koordynowania” jonów cynku – uważam, że określenie to wymaga doprecyzowania
2. Rozdział 1.1.3. „Cynk, a OUN – autorka opisuje rolę cynku w aspekcie chorób neurodegeneracyjnych , a zupełnie nie wspomina o równie ważnej roli cynku patogenezie depresji. Ponadto biorąc pod uwagę temat pracy rozdział ten w zasadzie można by pominąć

Materiały i metodyka badań (Rozdział 3.3.) została opisana szczegółowo (zarówno procedury, aparatura, jak i podawanie badanych związków). Doktorantka zastosował techniki badawcze ogólnie przyjęte, które pozwalają porównać uzyskane wyniki z wynikami innych badaczy. Czytając ten rozdziały nasunęły mi się pewne sugestie: zbyt skąpe są dane dotyczące zwierząt i ich utrzymania. Dobrze byłoby opisać je w oddzielnych rozdziałach „Zwierzęta”, „Badane związki” i podać pochodzenie zwierząt, wymiary klatek, wilgotność względną powietrza, informacje o randomizacji, w czym rozpuszczano poszczególne związki. Rozdział 3.3.2. i 3.3.3. –

autorka pisze, że przygotowane związki podawano zgodnie z zaplanowanym schematem – pytanie recenzenta brzmi – jaki to schemat?

Wyniki badań zostały przedstawione w sposób usystematyzowany i przejrzysty. Taka forma prezentacji wyników umożliwia czytającemu dokładne zapoznanie się z osiągnięciami pracy i docenienie wkładu koncepcyjnego Autora w realizację założeń pracy. Opis wyników jest wyczerpujący, poparty dokumentacją tabelaryczną i dobrze zaplanowanymi rycinami. Uważam jednak, że należałoby wzbogacić podpisy pod wykresami tak aby były zrozumiałe bez odwoływania się to tekstu. Należałoby doprecyzować na rycinach co oznacza słowo kontrola, co oznacza określenie „relatywny", na wszystkich rycinach zamieścić liczbę n, test statystyczny użyty do analizy danych, drogę podania związków.

Pracę kończy obszerna dyskusja opracowana w oparciu o wyniki badań własnych i najnowsze dane literaturowe. Rozdział ten zasługuje na szczególne podkreślenie ponieważ napisany jest dojrzale, komunikatywnie i starannie, a jego lektura nie pozostawia wątpliwości, że mgr Anna Jaros dobrze zna aktualny stan wiedzy w zakresie prowadzonych badań i rzeczowo je konfrontuje z wynikami badań własnych. Przedstawiona „Dyskusja" wskazuje na dużą złożoność i znaczenie podjętego problemu, zarówno w aspekcie poznawczym, jak i praktycznym. Tak opracowana dyskusja świadczy o głębokiej wiedzy Doktorantki, doskonałej znajomości literatury i zdolnościach do jej prawidłowego wykorzystania.

Rozprawę doktorską mgr Anny Jaros kończy „Podsumowanie". Jego treść jest adekwatna do uzyskanych wyników, jednak zredagowanie tego tekstu w formie wniosków byłoby znacznym ułatwieniem dla czytającego.

## Wniosek końcowy

Mając na uwadze przedstawione przeze mnie dane dotyczące formalnej i merytorycznej oceny pracy doktorskiej mgr Anny Jaros pt.: „Ocena aktywności przeciwzapalnej cynkowych pochodnych kwasów ksantonylooksyalkanowych" stwierdzam, że rozprawa doktorska stanowi oryginalne osiągnięcie. Doktorantka wykazała się dobrą znajomością literatury przedmiotu, właściwie opisała i skonfrontowała wyniki swoich badań z danymi literaturowymi, wyciągnęła poprawne wnioski. Jestem przekonana, że Pani Anna Jaros posiadła wymaganą znajomość warsztatu metodycznego i potrafi te umiejętności wykorzystać w pracy eksperymentalnej.

Z pełnym przekonaniem stwierdzam, że rozprawa mgr Anny Jaros spełnia warunki określone w art. 13 ust. 1 Ustawy z dnia 14 marca 2003 roku o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz.U. z 2017 roku poz. 1789 ze zm.) w związku z art. 179 ust. 1 Ustawy z dn. 3 lipca 2018 roku Przepisy wprowadzające ustawę – Prawo o

szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. Z 2018 r. poz. 1669 ze zm.) stawiane rozprawom na stopień doktora nauk farmaceutycznych. Upoważnia mnie to przedstawienia Radzie Naukowej Dyscypliny Nauki farmaceutyczne UJ wniosku o jej przyjęcie i dopuszczenie mgr Anny Jaros do dalszych etapów postępowania w sprawie nadania stopnia doktora w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu, dyscyplinie nauki farmaceutyczne.