

Katowice 7.04.2017

Dr hab. n. med. Halina Jędrzejowska-Szypułka

Katedra i Zakład Fizjologii

Wydział Lekarski w Katowicach

Śląski Uniwersytet Medyczny

**Recenzja rozprawy doktorskiej mgr Katarzyny Magierowskiej
pt.: „Gastroprotecyjne działanie tlenku węgla w eksperymentalnych
modelach uszkodzeń błony śluzowej żołądka”**

Do powstania wrzodów żołądka, jednej z najczęstszych chorób przewodu pokarmowego dochodzi w wyniku uszkodzenia błony śluzowej żołądka. Choroba ta występuje u około 8% dorosłej populacji, ale coraz częściej zdarza się nawet u bardzo młodych ludzi. Przyczyn tego stanu rzeczy jest bardzo wiele. Jako główną podaje się zakażenie *Helikobacter pylori*, nadużywanie niesterydowych leków przeciwzapalnych, predyspozycje genetyczne oraz niehigieniczny tryb życia w tym przede wszystkim stres, który towarzyszy człowiekowi od zawsze jednak stopień jego nasilenia jest w obecnych czasach bardzo wysoki. Dlatego też każda praca, która przyczynia się do zrozumienia mechanizmów i przyczyn powstawania tych uszkodzeń oraz sposoby ich zapobiegania są bardzo cennymi doniesieniami naukowymi.

Przedstawiona mi do oceny praca doktorska mgr Katarzyny Magierowskiej pt.: „Gastroprotecyjne działanie tlenku węgla w eksperymentalnych modelach uszkodzeń błony śluzowej żołądka” powstała w najlepszym w Polsce, ale także liczącym się na świecie ośrodku naukowym który zajmuje się szeroko rozumianą gastroprotekcją, a także badaniami licznych czynników endo i egzogennych uszkadzających błonę śluzową żołądka. Doktorantka za cel swoich

badan postawiła określenie mechanizmów działania tlenku węgla (CO) w gastroprotekcji szczurzej błony śluzowej żołądka pod wpływem eksperymentalnych uszkodzeniach wywołanych podaniem dożołądkowo 1ml 75% etanolu lub wywołanych silnym 3,5 godzinnym stresem wynikającym z ich oziębienia oraz pokazanie roli jaką pełni indukowany enzym oksydaza hemowa izoforma -1 (HO-1) w tworzeniu tej molekuly gazowej.

Na pracę doktorską składają się trzy prace opublikowane w renomowanych czasopismach z Impact Factorem z czego w dwóch Doktorantka jest pierwszym autorem, a jednej drugim. Są to prace:

1. Magierowska K, Magierowski M, Hubalewska-Mazgaj M, Adamski J, Surmiak M, Sliwowski Z, Kwiecień S, Brzozowski T. Carbon Monoxide (CO) Released from Tricarbonyldichlororuthenium (II) Dimer (CROM-2) in Gastroprotection against Experimental Ethanol-Induced Gastric Damage. PLOS One 2015;10(10):e0140493. Doi: 10.1371/journal.pone.0140493 z Impact Factor za 2015 3,057
2. Magierowska K, Magierowski M, Surmiak M, Adamski J, Mazur-Bialy AI, Pajdo R, Sliwowski Z, Kwecien S, Brzozowski T. The Protective Role of Carbon Monoxide(CO) Produced by Heme Oxygenases and Derived from the CO-Releasing Molecule CROM-2 in the Pathogenesis of Stress-Induced Gastric Lesions: Evidence for Non-Involvement of Nitric Oxide (NO). Int J Mol Sci. 2016;17(4):442. Doi: 10.3390/ijms17040442; Impact Factor za 2015r. 3,257
3. Kwiecień S, MagierowskaK, Magierowski M, Surmiak M, Hubalewska-Mazgaj M, Pajdo R, Sliwowski Z, Chmura A, Wójcik D, BrzozowskiT. Carbon monooxide affects antioxidative mechanisms in protection against stress-induced gastric lesions. J Physiol Pharmacol. 2016; 67(5):717-729; Impact Factor za 2015r. 2,804

W pierwszej publikacji Doktorantka pokazała, że CROM-2 jako donor tlenku węgla (CO) hamuje zależnie od dawki uszkodzenie błony śluzowej żołądka spowodowane podaniem 75% etanolu. CROM-2 podany w dawce 5mg/kg i.g. redukuje powierzchnię uszkodzenia i znamienne podnosi żołądkowy przepływ krwi (GBF gastric blood flow), powoduje wzrost ekspresji mRNA dla oksydazy hemowej (HO-1) z jednoczesnym spadkiem ekspresji iNOS, COX-2 oraz IL-1 β . Udowodniła również, że indometacyna nieselektywny inhibitor COX, S.C.-560 selektywny inhibitor COX-1, celekoksyb selektywny inhibitor COX-2, L-NNA inhibitor konstytutywnej syntazy NO oraz ODQ selektywny inhibitor rozpuszczalnej cyklazy guanylowej redukują protekcyjne działanie CROM-2 czemu towarzyszył znamieny spadek żołądkowego przepływu krwi.

W drugiej publikacji Doktorantka pokazała, że podanie dożołądkowe CROM-2 w dawce 1mg/kg i.g. redukowało uszkodzenia błony śluzowej żołądka poprawiając znamienne jego GBF (żołądkowy przepływ krwi) w modelu silnego stresu wywołanym 3,5 godzinnym oziębieniem. Podanie CROM-2 znacząco zwiększało ilość CO w błonie śluzowej żołądka oraz poziom COHb (karboksyhemoglobiny) w pełnej krwi, znamieny spadek czynników prozapalnych COX-2 i HIF-1 α oraz wzrost ekspresji HO-1, a także mRNA dla iNOS z jednoczesnym obniżeniem ilości NO w śluzówce żołądka. Natomiast protekcyjne działanie CROM-2 było redukowane po podaniu protoporfiryny cynkowej (ZnPP) inhibitora aktywności oksydazy hemowej (HO-1), ODQ selektywnego inhibitora rozpuszczalnej cyklazy guanylowej, indometacyny nieselektywnego inhibitora COX, S.C.-560 selektywnego inhibitora COX-1 oraz celekoksylu selektywnego inhibitora COX-2.

Trzecia publikacja pokazuje, że u zwierząt u których wywołano uszkodzenie nerwów trzewnych czuciowych (odgrywających kluczową rolę w mechanizmie gastroprotekcji) przez podanie podskórne kapsaicyny, podanie CROM-2 redukowało głębokość i rozległość uszkodzeń błon śluzowej żołądka

zarówno po podaniu 75% etanolu jak i w reakcji na stres ponieważ znacząco poprawiało mikrokrażenie żołądkowe. Doktorantka pokazała, że mechanizm naczyniorozszerzającego działania CO odbywa się poprzez uaktywnienie śródkomórkowego układu przekaźników zależnych od sGC/cGMP oraz wzrostem produkcji endogennych prostaglandyn spowodowane aktywnością zarówno COX-1 jak i COX-2. Różnica która została zaobserwowana, pomiędzy modelem uszkodzenia błony śluzowej żołądka spowodowanej stresem od modelu spowodowanym podaniem 75% etanolu jest taki, że w modelu etanolowym wzrost przepływu żołądkowego pod wpływem CO jest również zależny od NO natomiast w modelu stresowym jest on niezależny od śluzówkowego poziomu NO i dodatkowo może być wynikiem większej aktywności aferentnych włókien naczyniorozszerzających uwalniających CGRP pod wpływem CO. Ponadto CROM-2 zwiększając biodostępność CO zmniejsza ekspresję czynnika HIF-1 α (redukując hipoksję), hamuje peroksydację lipidów w żołądku oraz zmniejsza ekspresję IL-1 β .

Ponadto praca zawiera zwięzłe i bardzo przejrzyste streszczenie prac zarówno w języku polskim jak i angielskim, a także oświadczenia i zgody wszystkich współautorów wymienionych trzech prac składających się na pracę doktorską.

Podsumowując uważam, że przedstawione mi do oceny badania mgr Katarzyny Magierowskiej w formie trzech publikacji w znaczących czasopismach są bardzo ciekawe i ważne dla zrozumienia mechanizmów uszkodzeń i gastroprotekcji. **Stwierdzam, że prace te spełnią wymagania stawiane dysertacjom doktorskim i zwracam się do Wysokiej Rady Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego z wnioskiem o dopuszczenie magister Katarzyny Magierowskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.**

Ponieważ rozprawa doktorska Pani Katarzyny Magierowskiej ma wszelkie cechy nowości naukowej, została opublikowana w trzech znaczących czasopismach naukowych, a ich łączny Impact Factor wynosi 9, 118 co jak na prace doktorskie jest wynikiem bardzo wysokim składam wniosek o jej wyróżnienie.

Holimo J. G. J. - S. J. J.