



WARSZAWSKI  
UNIwersYTET  
MEDYCZNY

Katedra i Zakład Farmakologii  
Doświadczalnej i Klinicznej

Warszawa, 26 lipca 2022 r.

Recenzja rozprawy doktorskiej lek. Marka Zubrzyckiego  
pt. „Udział endogennych układów opioidowego i kanabinoidowego w modulacji  
ból usto-twarzowego”

Instytut Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi

Promotor: prof. dr hab. n. med. Mariusz Stasiołek  
Katedra i Klinika Neurologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Ból jest indywidualnym i subiektywnym odczuciem, które można opisywać na wiele różnych sposobów. Podstawowym problemem z dokładnym określeniem dolegliwości bólowych jest fakt, że nie istnieją specyficzne techniki mierzenia bólu. Trudno jest zatem porównywać dolegliwości bólowe u różnych osób, co znacząco wpływa na ograniczenia w badaniu bólu. Ból ostry, występujący na przykład po urazie lub zabiegu operacyjnym może być uznany za pożyteczny, bo stanowi sygnał obecności bodźca uszkadzającego i/lub trwającego niszczenia tkanek ostrzegając o niebezpieczeństwie i konieczności zareagowania lub szukania pomocy. Dla odmiany ból przewlekły prawdopodobnie nie jest bezpośrednio związany z początkowym uszkodzeniem, lecz raczej z wtórnymi zmianami obejmującymi również te, które pojawiają się w całym systemie służącym wykrywaniu bólu. Ból przewlekły uznaje się za oddzielną jednostkę chorobową będącą odrębnym problemem zdrowotnym. Jak wskazuje Doktorant we wstępie ból usto-twarzowy został zdefiniowany przez Amerykańską Akademię Bólu Usto-Twarzowego, dotyczy około 10-26% populacji dorosłej, a około 10% jego przypadków jest określanych jako ból przewlekły. Patofizjologia bólu usto-twarzowego jest nadal nie w pełni poznana, dlatego podjęcie tematu przez Doktoranta jest celne.

Istnieje wiele metod uśmierzania bólu, w tym przede wszystkim farmakologicznych, ale jak do tej pory żadna z nich nie jest uniwersalna i całkowicie pozbawiona działań



niepożądanych, dlatego tak ważne jest nieustanne prowadzenie badań nad bólem, jego patogenezą, mechanizmami powstawania oraz poszukiwania nowych metod terapeutycznych.

Endogenne układy opioidowy i kanabinoidowy są zlokalizowane między innymi w ośrodkowym układzie nerwowym, w tym w strukturach odpowiedzialnych za odczuwanie bólu. Na przestrzeni ostatnich lat rośnie zainteresowanie wzajemnymi powiązaniami układów antynocycetywnych. W związku z powyższym wybór tematu badawczego przez Doktoranta uważam za celny i wyznaczający nurt badań w tym obszarze.

Przedstawiona do recenzji rozprawa jest opracowaniem 3 prac opublikowanych w czasopiśmie o łącznym współczynniku oddziaływania (Impact factor – IF) 9,66 oraz punktacji Ministerstwa Edukacji i Nauki (MEiN) 250. Wśród artykułów dwa mają charakter oryginalny, jeden poglądowy. Warto podkreślić, że publikacje są nowe i aktualne, czas ich publikacji to lata 2019 i 2022. We wszystkich pracach Doktorant – lek. Marek Zubrzycki jest pierwszym autorem i choć brak w załącznikach oświadczeń współautorów o udziale procentowym ich zaangażowania w tworzenie publikacji (co nie jest obowiązkowe), można na podstawie pozycji autorstwa i informacji o kontrybucji autorów uznać, że Doktorant miał wiodący udział w ich przygotowaniu. Proszę jednak Doktoranta o wskazanie czy eksperymenty będące podstawą opublikowanych prac wykonywał samodzielnie czy w ramach współpracy i jaka była jego rola w przeprowadzeniu badań.

Chronologicznie pierwsza praca autorstwa Zubrzycki M, Stasiolek M, Zubrzycka M pt. „Opioid and endocannabinoid system in orofacial pain” jest publikacją poglądową, która wprowadza czytelnika w tematykę roli układu opioidowego i kanabinoidowego w bólu ustno-twarzowym. Autorzy omawiają w niej układ opioidowy i endokanabinoidowy wraz z ich receptorami, organizację odruchu trójdzielno-podjęzykowego oraz rolę opioidów i kanabinoidów w tym odruchu. Praca została opublikowana w 2019 r. w czasopiśmie *Physiological Research*.

Kolejna publikacja Zubrzycki M., Zubrzycka M, Wyśiadecki G, Szmraj J, Jerczyńska H i Stasiolek M pt. „Release of endocannabinoids into cerebrospinal fluid during the induction of the trigemino-hypoglossal reflex in rats” obejmuje analizę korelacji uwalniania endokannabinoidów do płynu mózgowo-rdzeniowego w czasie indukcji odruchu trójdzielno-podjęzykowego z ekspresją receptorów 1) kanabinoidowych w strukturach mózgu zaangażowanych w przetwarzanie bólu ustno-twarzowego, takich jak śródmózgowie, wzgórze i podwzgórze.



Ostatni z serii przedstawionych artykułów autorstwa Zubrzycki M, Zubrzycka M, Wysiadecki G, Szemraj J, Jerczyńska H i Stasiolek M pt. „Effect of fatty acid amide hydrolase inhibitor URB597 on orofacial pain perception in rats” został opublikowany w czasopiśmie International Journal of Molecular Sciences w 2022 r.

Opracowanie będące podstawą do ubiegania się przez lek. Marka Zubrzyckiego o uzyskanie stopnia dr n. med. i n. o zdr. liczy 53 strony oraz w sumie 50 stron kopii opublikowanych artykułów będących podstawą do ubiegania się o stopień naukowy. W opracowaniu Doktorant zawarł wykaz publikacji, wykaz stosowanych skrótów, wstęp, cel pracy, materiał i metody, wyniki, dyskusję, wnioski, spis tabel i spis schematów, streszczenie w języku polskim i angielskim, piśmiennictwo oraz spis publikacji Doktoranta, które powstały poza nurtem badań będących podstawą rozprawy doktorskiej. Tytuł rozprawy doktorskiej jest adekwatny do jej tematyki i przeprowadzonych badań. Wstęp jest zwięzłym i adekwatnym wprowadzeniem czytelnika w zagadnienia związane z układem endokannabinoidowym i endoopioidowym, ich receptorów oraz transmisji bólowej. W tej części opracowania trochę brakuje mi bardziej rozbudowanych informacji na temat samego bólu ustno-twarzowego, jego podziału i koncepcji powstawania. Cele pracy zostały jasno określone. W rozdziale „Materiał i metody” znalazł się opis zwierząt doświadczalnych, dobór metodyki przeprowadzanych badań, charakterystyka grup doświadczalnych oraz opis metod statystycznych. Moim zdaniem, niezależnie od informacji zawartych w publikacjach, w samym opracowaniu powinien znaleźć się choć skrócony opis stosowanych metod badawczych. Ponadto, podrozdział „Charakterystyka grup doświadczalnych” zawiera *de facto* opis substancji wykorzystanych w trakcie doświadczeń i sposób ich podania. W związku z powyższym jego tytuł powinien zostać zmieniony. Schemat 8. Plan procedur doświadczalnych pomaga zrozumieć sekwencję prowadzonych działań, jednak np. opis części A schematu został przygotowany skrótowo i nie powinien brzmieć „Wpływ perfuzji...” tylko raczej „Badanie wpływu perfuzji...”. W opisie wyników brakuje graficznego przedstawienia najważniejszych z nich. Oczywiście są w tej części odniesienia do rycin zamieszczonych w poszczególnych publikacjach, ale czytelnikowi, który zapoznaje się z pracą znacznie utrudnia to śledzenie wyników i samodzielne wyciąganie wniosków. Wnioski generalnie odpowiadają na cele zawarte w opracowaniu, ale zostały przedstawione w nieco innej kolejności niż cele, zawierają elementy podsumowania wyników, co nie



ułatwia podążania za tokiem myślenia Doktoranta. Piśmiennictwo zawiera aktualne i adekwatne tematycznie pozycje. Brak numeracji w spisie jest drobnym przeoczeniem.

Choć widać dążenie Doktoranta do starannego przygotowania opracowania to pojawiły się jednak drobne niezręczności i pomyłki językowe. Na przykład na str. 7 zamiast „na ten ból” powinno być „na ten rodzaj bólu”, na str. 15 „mają podobne rozmieszczenie anatomicznego”, a powinno być „mają podobne rozmieszczenie anatomiczne”, na str. 16 „może stanowić obiecującym” zamiast „może stanowić obiecujące” lub „może być obiecującym”, na str. 24 zamiast „została uśmiercono” powinno być „została uśmiercona”, na str. 25 zamiast „Badanie zaplanowano z wynikiem jako zmienną ciągłą” powinno być „Badanie zaplanowano biorąc pod uwagę fakt, że jej wyniki będą zmiennymi ciągłymi”.

Na str. 16 Doktorant użył określenia „tolerancja”. Proszę o wyjaśnienie czy miał na myśli potoczne określenie dotyczące tolerowania leków czy używanego w nomenklaturze farmakologicznej wyczerpywania efektu działania leku powodujące konieczność stopniowego zwiększania dawki leku do uzyskania tego samego efektu farmakologicznego. Określenie „problem z tolerancją” jest niejasne i może być mylące.

Wszystkie powyższe uwagi nie dotyczą głównego aspektu naukowego rozprawy i nie wpływają na jej merytoryczną ocenę, a zostają wskazane jedynie z obowiązku recenzenta.

Warto odnotować, że zbiór przesłanych do oceny dokumentów poza 3 artykułami będącymi podstawą do ubiegania się o stopień dr n. med. i n. o zdr. zawiera także informacje o innych publikacjach Autora, które nie zostały włączone do rozprawy doktorskiej, a których liczba jest warta zauważenia (łącznie 7 prac - w 5 Doktorant jest pierwszym autorem).

Na uwagę zasługuje fakt, że pretendent do stopnia dr n. med. i n. o zdr. jest lekarzem, który zdecydował się na wykorzystanie modeli zwierzęcych i badań podstawowych, z pewnością wymagających od niego specjalnego zaangażowania i nabycia dodatkowych umiejętności w zakresie przeprowadzenia, właściwego przygotowania wyników, ich analizy i interpretacji, co należy podkreślić i docenić. Warto w tym miejscu odnotować rolę Promotora, którego opieka naukowa i nadzór merytoryczny były kluczowe dla uzyskanego efektu.

Całość opracowania przygotowanego przez lek Marka Zubrzyckiego oceniam wysoko. Wszystkie krytyczne uwagi lub wątpliwości zostały wskazane jako element dyskusji naukowej i nie umniejszają w żaden sposób walorów naukowych rozprawy. Praca spełnia wymogi stawiane rozprawom doktorskim określone przez Ustawę o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki z dnia 14 marca 2003 r. z późniejszymi zmianami (Dz. U. nr 65, poz.595 z późn. zm.) oraz art. 179 ust. 1 ustawy

z dnia 3 lipca 2018 r. Przepisy wprowadzające ustawę – Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U z 2018 r. poz. 1669 z późn. zm.).

**Wobec powyższego rekomenduję Radzie Naukowej Instytutu Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi dopuszczenie lek. Marka Zubrzyckiego do dalszych etapów przewodu doktorskiego.**

**Jednocześnie biorąc pod uwagę znaczący walor naukowy opublikowanych prac, ich bogactwo metodologiczne i aspekt praktyczny wnioskuję do Wysokiej Rady Naukowej Instytutu Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi o wyróżnienie rozprawy doktorskiej lek. Marka Zubrzyckiego.**

KIEROWNIK  
Katedry i Zakładu Farmakologii  
Doświadczalnej i Klinicznej  
Centrum Badań Przedklinicznych CePT  
  
Prof. dr hab. med. Dagmara Mirowska-Guzel