GDAŃSKI
UNIWERSYTET
MEDYCZNY

26 KONFERENCJA NAUKOWA WYDZIAŁU FARMACEUTYCZNEGO

26 KONFERENCJA NAUKOWA WYDZIAŁU FARMACEUTYCZNEGO

Książka abstraktów XXVI Konferencji Naukowej Wydziału Farmaceutycznego

Gdańsk, 28-29 stycznia, 2021
26konferencja.gumed.edu.pl

PATRONAT HONOROWY

REKTOR
GDAŃSKIEGO UNIWERSYTETU MEDYCZNEGO
prof. dr hab. Marcin Gruchała

KOMITET NAUKOWY

prof. dr hab. Wiesław Sawicki – przewodniczący

prof. prof. dr hab. J. Renata Ochocka

prof. dr hab. Apolonia Rybczyńska

prof. dr hab. Małgorzata Sznitowska

prof. dr hab. Tomasz Bączek

prof. dr hab. Antoni Nasal

prof. dr hab. Jarosław Sławiński

prof. dr hab. Piotr Szefer

prof. dr hab. Marek Wesołowski

KOMITET ORGANIZACYJNY

dr hab. Aneta Pogorzelska – przewodnicząca

dr Anna Roszkowska

dr Damian Szczesny

mgr farm. Adrian Szewczyk

mgr farm. Monika Pastewska

mgr Anna Czarkowska

Komitet Organizacyjny
XXVI Konferencji Naukowej Wydziału Farmaceutycznego
informuje, że streszczenia wykładów, komunikatów i posterów zamieszczono w materiałach konferencyjnych w formie nadesłanej przez Autorów. Komitet Organizacyjny nie ponosi odpowiedzialności za ich treść merytoryczną.

26 KONFERENCJA NAUKOWA WYDZIAŁU FARMACEUTYCZNEGO

Wykłady plenarne

prof. Janusz Pawliszyn

Department of Chemistry, University of Waterloo
https://uwaterloo.ca/pawliszyn-group/

Chemical Biopsy Devices Based on SPME Technology

prof. dr hab. Paweł Wiczling

Katedra Biofarmacji i Farmakodynamiki, Zakład Biofarmacji i Farmakokinetyki, Wydział Farmaceutyczny, Gdański Uniwersytet Medyczny

O światach alternatywnych w nauce

O ŚWIATACH ALTERNATYWNYCH W NAUCE

Paweł Wiczling

Katedra Biofarmacji i Farmakodynamiki, Wydział Farmaceutyczny, Gdański Uniwersytet Medyczny

Myślenie „co by było gdyby" jest obecne w popkulturze, na przykład w powieściach historycznych ukazujących alternatywne wersje przeszłości. Lubimy, jako ludzie, puszczać wodze fantazji i zastanawiać się co by się stało, gdybyśmy zrobili pewną rzecz inaczej, kim byśmy byli, gdybyśmy wybrali inną uczelnię albo jaki byłby nasz stan zdrowia gdybyśmy nie przyjęli jakiegoś leku w przeszłości lub lata temu zaczęli ćwiczyć? Takie myślenie nazywa się myśleniem kontrfaktualnym i niekoniecznie reprezentuje ono coś, co jest sprzeczne z faktami. Bardziej odnosi się do sytuacji, w której porównujemy nasz świat do świata alternatywnego.

Na wykładzie omówię przydatność takiego rozumowania w podejmowaniu indywidualnych i społecznych decyzji na temat przydatności różnych interwencji medycznych. Niestety wyciąganie wniosków kontrfaktualnych jest trudne, dlatego prowadzi do wielu sporów, które można zaobserwować w literaturze naukowej i w mediach społecznościowych. Przykładem jest kontrowersyjny spór związany z zasadnością stosowania przesiewowych badań mammograficznych w kierunku wykrywania nowotworu piersi.

kontakt: wiczling@gumed.edu.pl

26 KONFERENCJA NAUKOWA WYDZIAŁU FARMACEUTYCZNEGO

Prezentacje ustne
Sesja integracyjna
Uczelnia Badawcza
28.01.2021

SYNTEZA I BADANIA STRUKTURALNE ZWIĄZKÓW KOORDYNACYJNYCH MIEDZI(II) O SPODZIEWANYM DZIAŁANIU CHEMIOTERAPEUTYCZNYM

Łukasz Balewski[1], Franciszek Sączewski[1]
Maria Gdaniec[2], Patrick J. Bednarski[3], Anita Kornicka[1]

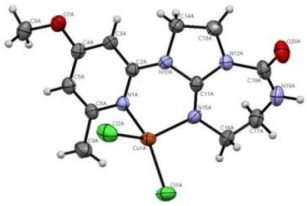
[1]*Katedra i Zakład Technologii Chemicznej Środków Leczniczych, Wydział Farmaceutyczny, Gdański Uniwersytet Medyczny*

[2]*Zakład Krystalografii, Wydział Chemii, Uniwersytet im. Adama Mickiewicza w Poznaniu*

[3]*Department of Pharmaceutical and Medicinal Chemistry, Institute of Pharmacy, University of Greifswald, Germany*

Związki koordynacyjne metali przejściowych od wielu lat budzą zainteresowanie badaczy z uwagi na ich zróżnicowaną strukturę i właściwości biologiczne, takie jak działanie przeciwnowotworowe, przeciwbakteryjne, przeciwzapalne i SOD-mimiczne. Równocześnie stwierdzono, iż kompleksy metali przejściowych często posiadają wyższą aktywność biologiczną, szczególnie cytotoksyczną, niż ich ligandy. Z drugiej strony należy podkreślić fakt, iż stosowanie związków kompleksowych metali może nieść ze sobą niepożądane skutki związane z ich kumulacją w organizmie. W tym kontekście miedź wydaje się być metalem stosunkowo bezpiecznym.

W ramach prowadzonych badań w zakresie projektowania nowych chemotypów związków o właściwościach chemioterapeutycznych wśród azotowych związków heterocyklicznych otrzymano kompleksy miedzi(II) z pochodnymi imidazoliny. Struktury związków koordynacyjnych potwierdzono w oparciu o metody spektroskopowe i badania rentgenograficzne. Ocena potencjalnych właściwości cytotoksycznych ligandów oraz ich kompleksów miedzi(II) wobec linii komórkowych nowotworów ludzkich została przeprowadzona w ramach współpracy z Uniwersytetem w Greifswaldzie (Niemcy).



Kompleks miedzi(II) pochodnej imidazo[2,1-*b*][1,3,5]triazepinonu

PIŚMIENNICTWO:

[1] Iakovidis I., Delimaris I., Piperakis S.M., Copper and its complexes in medicine: a biochemical approach, *S. Mol Biol Int.* 2011, 1-13

[2] Sączewski F., Dziemidowicz-Borys E., Bednarski P.J., Gdaniec M., Synthesis, crystal structure, cytotoxic and superoxide dismutase activities of copper(II) complexes of *N*-(4,5-dihydroimidazol-2-yl)azoles, *Arch Pharm Chem Life Sci.* 2007, *340*, 333-338

kontakt: lukasz.balewski@gumed.edu.pl

ZMIANY W METABOLIZMIE ENERGETYCZNYM KOMÓREK SERCA TOWARZYSZĄCE MIAŻDŻYCY

Alicja Braczko [1], Paulina Mierzejewska [1], Agnieszka Chomiczewska [2], Marta Tomczyk [1], Barbara Kutryb-Zając [1], Iwona Pelikant-Małecka [1], Patrycja Jabłońska [1], Ewa Maria Słomińska [1], Ryszard Tomasz Smoleński [1]

[1]*Katedra i Zakład Biochemii, Wydział Lekarski, Gdański Uniwersytet Medyczny*

[2]*Katedra Biochemii Farmaceutycznej, Wydział Farmaceutyczny, Gdański Uniwersytet Medyczny*

Background: Hyperlipidemia may lead to the impairment of the mitochondrial function affecting a respiratory chain function, leading to excessive production of reactive oxygen species. However, the exact mechanism of mitochondrial changes in cardiomyocytes exposed to high lipid environment is still unknown.

Objective: The aim of this study was to investigate the activity of respiratory chain complexes in the heart in an experimental model of atherogenic dyslipidemia and to correlate those results with cardiac function.

Methods: Function of isolated cardiac mitochondria was tested in 3-, 6-, and 18 months LDL Receptor and Apolipoprotein E knock-out mice (LA-/-, n=5 in each age group). C57Bl/6J wild types (WT, n=5 in each age group) were used as controls. The analysis was performed using the Seahorse XFp metabolic flux analyzer, by recording the oxygen consumption rate. Function of the heart was measured by echocardiography. To investigate molecular pathways of those changes we evaluated proteins related with mitochondrial biogenesis by using Western Blot and ELISA.

Results: Paradoxically**,** isolated mitochondria from 6-months LA(-/-) mice exhibited increased respiratory rates in comparison to WT. Among the mitochondrial biogenesis proteins, we observed an increased level of phosphorylated AMPK. However, these observations have been reversed in older mice. We revealed decreased activity of cardiac mitochondria and diminished Stroke Volume, Ejection Fraction and Fractional Shortening demonstrated by the echocardiographic examination in older LA(-/-)mice. The observed changes in heart and mitochondrial dysfunction correlated with the reduced level of phosphorylated AMPK.

Conclusion: We established improved cardiac mitochondria function such as an increased respiratory chain function in early stage of atherosclerosis by using LA(-/-) mice. However, we observed an opposite effect in the hearts of mice in advanced stage of atherosclerosis

kontakt: alicja.braczko@gumed.edu.pl

SUPLEMENTY DIETY – OCENA BROMATOLOGICZNA I ANALITYCZNA

Justyna Brzezicha, Joanna Brzezińska, Patrycja Bąk, Daria Błażejewicz, Małgorzata Grembecka

Katedra i Zakład Bromatologii, Wydział Farmaceutyczny, Gdański Uniwersytet Medyczny

Suplementy diety zgodnie z definicją są środkami spożywczymi mającymi na celu uzupełnienie diety w brakujące składniki [1]. Produkty te nie mogą wykazywać działania leczniczego, jednakże wielu producentów sugeruje w reklamach, że stanowią one remedium na wiele dolegliwości. Są one traktowane jako innowacyjny element stylu życia, a ich rynek rozwija się bardzo szybko. Jednocześnie nie podlegają one szczegółowym badaniom, dlatego ich jakość i bezpieczeństwo stosowania może budzić wątpliwości, zwłaszcza w świetle wyników raportu NIK [2]. Produkty te, mogą być stosowane bez ograniczeń co może stanowić ryzyko dla konsumenta pod względem przedawkowania składników w nich zawartych. Dodatkowo, mogą one być zafałszowywane nie tylko pod względem składu, ale też ilości składników bioaktywnych. W związku z tym, celem zapewnienia bezpieczeństwa zdrowotnego konsumentów niezwykle istotna staje się konieczność monitorowania suplementów diety.

Celem prowadzonych badań była ocena jakości i bezpieczeństwa wybranych suplementów diety zawierających m.in. ekstrakty z zielonej herbaty, zielonej kawy oraz buraka czerwonego. Oznaczenie składu pierwiastkowegoprzeprowadzono z wykorzystaniem atomowej spektrometrii absorpcyjnej (FAAS) po uprzedniej mineralizacji na sucho, a uzyskane parametry walidacyjne były wysoce zadowalające (dokładność 86,5-107%; precyzja 0,16-6,91%). Aktywność przeciwutleniająca została oceniona za pomocą metody spektrofotometrycznej Folina-Ciocalteu. Oznaczenia zawartości poszczególnych składników bioaktywnych dokonano nowoopracowanymi metodami wykorzystującymi HPLC-Corona CAD, które charakteryzowały się wysoce zadowalającymi parametrami walidacyjnymi (dokładność 90,5-119%; precyzja 0,61-7,06%).

Zastosowane metody analityczne pozwoliły na ocenę składu analizowanych suplementów diety, a tym samym oszacowanie ich jakości oraz ryzyka przekroczenia dziennego zapotrzebowania na wybrane składniki suplementów diety.

PIŚMIENNICTWO:

[1] Ustawa z dnia 25 sierpnia 2006 r. o bezpieczeństwie żywności i żywienia (Dz.U. 2006 nr 171 poz. 1225).
[2] https://www.nik.gov.pl/aktualnosci/nik-o-dopuszczaniu-do-obrotu-suplementow-diety.html. Dostęp online: 07.12.2020 r.

kontakt: justyna.brzezicha@gumed.edu.pl

OCENA ZMIAN STRUKTURALNYCH I CZYNNOŚCIOWYCH MIKROKRĄŻENIA I DUŻYCH NACZYŃ U CHORYCH Z NADCIŚNIENIEM TĘTNICZYM ORAZ PRZEROSTEM I DYSFUNKCJĄ ROZKURCZOWĄ LEWEJ KOMORY SERCA

Edyta Dąbrowska[1,2], Krzysztof Narkiewicz[1]

[1] *Centrum Medycyny Translacyjnej, Wydział Lekarski, Gdański Uniwersytet Medyczny*
[2] *I Katedra i Klinika Kardiologii, Wydział Lekarski, Gdański Uniwersytet Medyczny*

Wprowadzenie. Przebudowa mięśnia sercowego, a następnie upośledzenie funkcji skurczowej i rozkurczowej zaczynają się jeszcze przed wystąpieniem pełnoobjawowej niewydolności serca, dlatego należy położyć szczególny nacisk na poszukiwanie nieprawidłowości związanych z rozwojem tej jednostki chorobowej już na poziomie subklinicznym. Identyfikacja nowych czynników predykcyjnych w obszarach mikro- i makrokrążenia może znacząco wpłynąć na proces diagnostyczno-terapeutyczny chorób sercowo-naczyniowych.

Cel. Celem pracy była ocena zmian strukturalnych i czynnościowych mikro- i makrokrążenia u chorych z nadciśnieniem tętniczym (NT) oraz przerostem i dysfunkcją rozkurczową lewej komory serca.
Metody. Grupa badana obejmowała 88 chorych z NT pierwotnym, grupa kontrolna zawierała 32 osoby zdrowe. Kryteriami włączenia były: pierwotne NT oraz wiek 40-70 lat. Kryteriami wykluczenia były: inne CVD, przebyty udar mózgu lub przemijający napad niedokrwienny, przewlekła choroba nerek z eGFR <60 ml/min /1,73 m^2, cukrzyca typu 1 i 2, choroba oczu, ciąża. Mikrokrążenie oceniono badając naczynia siatkówki oka za pomocą skaningowej laserowej przepływometrii dopplerowskiej. Makrokrążenie oceniono za pomocą tonometrii aplanacyjnej oraz badania ultrasonograficznego tętnicy szyjnej wspólnej. Budowę i funkcję serca oceniono za pomocą badania echokardiograficznego.

Wyniki. Wykazano istotne zależności występujące między obszarem mikrokrążenia a sercem. Światło tętniczek siatkówki oka (LD) było ujemnie skorelowane z wymiarem przegrody (IVSD), masą lewej komory oraz objętością jamy lewego przedsionka (LAV). Stosunek grubości ściany do światła naczynia istotnie korelował z IVSD i LAV. LD malał wraz z zaawansowaniem HT wyrażonego przez obecność powikłań obserwowanych w sercu. Wykazano istotne zależności występujące pomiędzy mikrokrążeniem a makrokrążeniem. Szybkość fali tętna była odwrotnie skorelowana z siatkówkowym przepływem kapilarnym. Ponadto ciśnienia centralne były istotnie i niezależnie związane z LD.

Wnioski. Szczegółowa analiza zmian zachodzących w mikro-, makrokrążeniu i sercu oraz interakcji pomiędzy tymi obszarami może umożliwić: szybszą identyfikację pacjentów z podwyższonym ryzykiem wystąpienia powikłań sercowo-naczyniowych, wcześniejszą interwencję terapeutyczną oraz precyzyjne monitorowanie przebiegu choroby i efektów leczenia.
kontakt: edabrowska@gumed.edu.pl

NOWOCZESNE STRATEGIE TERAPEUTYCZNE W CHOROBACH SERCOWO-NACZYNIOWYCH

Natasza Gilis-Malinowska[1], Miłosz J. Jaguszewski[1]

[1] *I Katedra i KlinikaKardiologii, Wydział Lekarski, Gdański Unwersytet Medyczny*

Choroby układu sercowo-naczyniowego, w tym ostre zespoły wieńcowe (OZW), wciąż pozostają jedną z głównych przyczyn zgonów w krajach rozwiniętych. Jednakże w ostatnich latach zmienił się profil pacjentów, którzy trafiają do szpitala z powodu OZW – m.in. są starsi i mają liczne choroby współistniejące. Wydaje się więc że przyszłość kardiologii leży w personalizacji farmakoterapii – możliwe jak najlepszym dostosowaniu dawkowania leków, a także optymalnie stworzenia preparatów złożonych tzw. polypill.

Celem badania ADONIS – PCI (Dual Antithrombotic Therapy with Dabigatran and Ticagrelor in Patients with Acute Coronary Syndrome and Non-valvular Atrial Fibrillation Undergoing Percutaneous Coronary Intervention), które będzie prowadzone w Gdańskim Uniwersytecie Medycznym w latach 2021-2025 jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa nowego schematu podwójnej terapii przeciwzakrzepowej zawierającej dabigatran (150 mg dwa razy na dobę lub 110 mg dwa razy na dobę) i tikagrelor 90 mg dwa razy na dobę przez miesiąc, następnie 60 mg 2 razy na dobę do 12 miesięcy) w porównaniu ze standardową potrójną terapią przeciwzakrzepową u pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków i ostrym zespołem wieńcowym poddanych przezskórnej interwencji wieńcowej. Punktami końcowymi dla oceny bezpieczeństwa będą poważne, istotne klinicznie i nieistotne klinicznie krwawienia w tym krwawienia wewnątrzmózgowe, a punktem końcowym dla oceny skuteczności będzie wystąpienie zdarzeń zakrzepowo-zatorowych – zawału serca, udaru mózgu, zatorowości układowej, zakrzepicy w stencie i zgonu.

Badanie ADONIS-PCI umożliwi wprowadzenie nowego schematu leczenia, a także potencjalnie stworzenie nowego leku złożonego tikagrelor-dabigatran.

kontakt: n.gilis@gumed.edu.pl

MONITORING BIOLOGICZNY JAKO NARZĘDZIE DO POSZUKIWANIA ŚRODOWISKOWYCH CZYNNIKÓW RYZYKA ZDROWOTNEGO

Anna Klimowska[1], Bartosz Wielgomas[1]

[1]*Katedra i Zakład Toksykologii, Wydział Farmaceutyczny, Gdański Uniwersytet Medyczny*

Czynniki środowiskowe, w tym czynniki chemiczne, wymieniane są jako jedna z przyczyn wzrostu liczby chorób i zgonów na całym świecie. Zmniejszenie ryzyka zdrowotnego, wynikającego z narażenia na substancje chemiczne, jest możliwe poprzez ocenę bezpieczeństwa przed wprowadzeniem substancji do obrotu oraz obserwację jej wpływu na zdrowie ludzi i środowisko w trakcie użytkowania. Narażenie środowiskowe na substancje chemiczne wiąże się z przewlekłą ekspozycją na ich niskie dawki, a skutki zdrowotne są zazwyczaj obserwowane w badaniach epidemiologicznych wiele lat po wprowadzeniu substancji do obrotu. Dlatego też w dobie współczesnej industrializacji ocena narażenia na substancje chemiczne stała się jedną z priorytetowych dziedzin w obszarze zdrowia publicznego.

Monitoring biologiczny polega na pomiarze stężenia substancji chemicznej lub jej metabolitu w materiale biologicznym pobranym od człowieka. Stężenie biomarkera odzwierciedla dawkę substancji, która wniknęła do organizmu wszystkimi drogami i ze wszystkich źródeł. Określenie wielkości narażenia pozwala oszacować ryzyko wystąpienia efektu zdrowotnego poprzez porównanie z dawką referencyjną (np. akceptowanym dziennym pobraniem, ADI) i wyznaczenie wartości ilorazu zagrożenia (ang. *hazard quotient*, HQ). Monitoring biologiczny umożliwia m.in. identyfikację nowych zagrożeń, śledzenie jakościowych i ilościowych trendów ekspozycji oraz badanie zależności pomiędzy narażeniem na czynniki chemiczne a występowaniem określonych efektów zdrowotnych.

kontakt: anna.klimowska@gumed.edu.pl, bartosz.wielgomas@gumed.edu.pl

WPŁYW WYSIŁKU FIZYCZNEGO NA HEMODYNAMIKĘ SKURCZU I ROZKURCZU SERCA U SPORTOWCÓW AMATORÓW

Zuzanna Lewicka-Potocka[1,2], Alicja Dąbrowska-Kugacka[1]

[1]II Katedra i Klinika Kardiologii i Elektroterapii Serca, Wydział Lekarski, Gdański Uniwersytet Medyczny
[2]I Katedra i Klinika Kardiologii, Wydział Lekarski, Gdański Uniwersytet Medyczny

Wstęp: Regularna aktywność fizyczna ma dobrze udokumentowany pozytywny wpływ, zmniejszając całkowite ryzyko sercowo-naczyniowe [1]. Rekomendacje Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego podają zalecaną dla zdrowych osób dorosłychminimalną tygodniową ilość ćwiczeń o umiarkowanej i dużej intensywności [2], jednakże maksymalny, a przy tym nadal bezpieczny, pułap natężenia aktywności fizycznej dotąd nie jest znany.

Cel: Celem badania była analiza wpływu przebiegnięcia maratonu na funkcję prawej (RV) i lewej (LV) komoryserca z wykorzystaniem echokardiografii (Echo) 2- i 3-wymiarowej.

Metody: Do badania włączono 34 mężczyzn którzy ukończyli 2 PZU Maraton w Gdańsku. Echo przeprowadzono 3 krotnie: 2 tygodnie przed biegiem, na linii mety i 2 tyg. po maratonie. Analizie poddano liczne parametry obrazujące budowę oraz funkcję skurczową i rozkurczową serca.

Wyniki: Po biegu maratońskim stwierdzono istotny wzrost objętości końcowoskurczowej i końcoworozkurczowej RV. Obserwowano istotny spadek frakcji wyrzutowej RV i pogorszenie komponenty radialnej ruchu RV. Ponadto, po maratonie stwierdzono wydłużenie czas izowolumetrycznego rozkurczu RV. W badaniu kontrolnym 2 tygodnie po maratonie następowała normalizacja wszystkich parametrów.

Wnioski: Przebiegnięcie maratonu może powodować przejściowe pogorszenie funkcji skurczowej i rozkurczowej RV. Regularna ocena układu sercowo-naczyniowego sportowców amatorów, ze szczególnym uwzględnieniem funkcji RV wydaje się bardzo istotna celem wczesnej detekcji jej nieodwracalnego uszkodzenia.

PIŚMIENNICTWO:

[1] Warburton DE, Nicol CW, Bredin SS. Health benefits of physical activity: the evidence. CMAJ. 2006 Mar 14;174(6):801-809
[2] Pelliccia A, Sharma S, Gati S, Bäck M, Börjesson M, Caselli S, Collet JP, Corrado D, Drezner JA, Halle M, Hansen D, Heidbuchel H, Myers J, Niebauer J, Papadakis M, Piepoli MF, Prescott E, Roos-Hesselink JW, Graham Stuart A, Taylor RS, Thompson PD, Tiberi M, Vanhees L, Wilhelm M; ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines on sports cardiology and exercise in patients with cardiovascular disease. Eur Heart J. 2021 Jan 1;42(1):17-96

kontakt: zuzanna.lewicka-potocka@gumed.edu.pl

ASPEKTY ZASTOSOWANIA ANALIZ METABOLOMICZNYCH W CHARAKTERYSTYCE NOWOTWORÓW PODŚCIELISKOWYCH PRZEWODU POKARMOWEGO

Szymon Macioszek[1], Danuta Dudzik[1,2], Agnieszka Woźniak[3], Danuta Siluk[1], Patrick Schöffski[3,4], Michał J. Markuszewski[1]

[1]Katedra Biofarmacji i Farmakodynamiki, Wydział Farmaceutyczny, Gdański Uniwersytet Medyczny
[2]Center for Metabolomics and Bioanalysis CEMBIO, San Pablo University, Madryt
[3]Laboratory of Experimental Oncology, Department of Oncology, KU Leuven, Belgia [4]Department of General Medical Oncology, University Hospitals Leuven, Belgia

Analizy metabolomiczne tkanek nowotworowych mogą stanowić cenne źródło informacji o aktualnym stanie nowotworu i podłożu molekularnym guza [1,2]. Monitorowanie składu metabolitów pozwala m.in. na obserwację zmian spowodowanych wprowadzeniem farmakoterapii, a w dalszej perspektywie na opracowanie nowych celów terapeutycznych. Przedstawiony projekt dotyczy nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego (GIST), które w większości przypadków spowodowane są mutacjami w genie *KIT*, warunkującymi stopień wrażliwości guza na terapię lekiem pierwszego rzutu – imatynibem.
Przeprowadzono niecelowaną analizę metabolomiczną guzów GIST o różnych mutacjach genu*KIT:*(1) p.V560D (ekson 11); (2) p.A502_Y503dup (ekson 9); (3) p.K558_G565delinsR (ekson 11); (4) p.P577del;W557LfsX5;D820G (eksony 11+17). Próbki pochodziły z mysich modeli ksenograftu. W obrębie każdej mutacji połowa myszy była poddana terapii imatynibem, natomiast pozostałe stanowiły grupę kontrolną(n=10/grupa). Analiza statystyczna sygnałów zmierzonych w spektrometrze mas obejmowała porównanie próbek odpowiadających czterem mutacjom, a także identyfikację zmian następujących pod wpływem leczenia.
Najbardziej zróżnicowane pod względem poziomu oznaczonych metabolitów okazały się próbki reprezentujące odmienne mutacje genetyczne. Oznacza to, że typ mutacji jest najważniejszym czynnikiem kształtującym metabolom guzów GIST. Niemniej, potwierdzono również zmiany spowodowane prowadzeniem terapii, które zostały odzwierciedlone w poziomach aminokwasów, kwasów organicznych, kwasów tłuszczowych, a także pochodnych puryny i pirymidyny. Dalsze prace skupiają się na wytłumaczeniu odmiennych odpowiedzi guza na leczeniew zależności od typu mutacji.

PIŚMIENNICTWO:

[1] Armitage, Emily Grace, and Michal Ciborowski. "Applications of metabolomics in cancer studies." *Metabolomics: From Fundamentals to Clinical Applications*. Springer, Cham, 2017. 209-234.
[2] Andrisic, Luka, et al. "Short overview on metabolomics approach to study pathophysiology of oxidative stress in cancer." *Redox Biology* 14 (2018): 47-58.

kontakt: szymon.macioszek@gumed.edu.pl

WYDRUK 3D JAKO PRZYSZŁOŚĆ DIAGNOSTYKI CHORÓB SERCOWO NACZYNIOWYCH

Jarosław Meyer-Szary[1], Joanna Kwiatkowska[1], Robert Sabiniewicz[1],Miłosz Jaguszewski[2]

[1]Katedra i Klinika Kardiologii Dziecięcej i Wad Wrodzonych Serca, Gdański Uniwersytet Medyczny
[2]I Katedra i Klinika Kardiologii, Gdański Uniwersytet Medyczny

Zastosowanie druku trójwymiarowego (3D) w medycynie w ostatnich latach cieszy się rosnącym zainteresowaniem. Wynika to z jednej strony z postępów w rozwoju technologii druku, lepszej dostępności drukarek bazujących na różnych procesach technologicznych, szerszej oferty materiałów oraz łatwiejszego w obsłudze oprogramowania, a z drugiej strony z postępu w obrazowaniu medycznym oraz rosnącego zainteresowania specjalistów tą technologią. Stanowi rozszerzenie opcji diagnostycznych na których bazuje (głownie TK, MRI). Posiadając model wydrukowany w skali 1:1 możliwa jest pełniejsza ocena anatomii serca i naczyń wraz z oceną wielkości i proporcji struktur i relacji przestrzennych z sąsiadującymi odcinkami i strukturami. Odpowiednio przygotowany model pozwala też na przymierzenie implantów, które planuje się zastosować w leczeniu, tak żeby dobrać najodpowiedniejszy. Taki wydruk umożliwia również przeprowadzenie symulacji hemodynamicznej czy chirurgicznej przez co umożliwia zmniejszyć ryzyka operacyjnego i zwiększenie skuteczności operacji. W ostatnich latach wiele niezależnych ośrodków wykazało przydatność modeli 3D w diagnostyce i planowaniu leczenia zarówno w przypadku wad wrodzonych serca u dzieci, jak i chorób strukturalnych układu krążenia u dorosłych.

Dodatkową zaletą wydruków jest łatwość informowania pacjenta o jego chorobie oraz planowanym leczeniu. Druk 3D znajduje również zastosowanie w edukacji medycznej studentów i kadry specjalistycznej. Technologia ta jest też pomocna w projektowaniu i testowaniu nowych urządzeń medycznych.

PIŚMIENNICTWO:

1: Meyer-Szary J, Woźniak-Mielczarek L, Sabiniewicz D, Sabiniewicz R. Feasibility of in-house rapid prototyping of cardiovascular three-dimensional models for planning and training non-standard interventional procedures. Cardiol J. 2019;26(6):790-792. doi: 10.5603/CJ.2019.0115. PMID: 31970736.

2: Sabiniewicz R, Meyer-Szary J, Woźniak-Mielczarek L, Sabiniewicz D. Follow-up on results of three-dimensional printed model aided unusual intervention on aneurysm of aortic arch lesser curvature. Cardiol J. 2020;27(4):447-448. doi: 10.5603/CJ.2020.0122. PMID: 32929714.

3: Sabiniewicz R, Meyer-Szary J, Potaż P, Jagielak D, Moszura T. Melody valve implantation pre-procedural planning using custom-made 3D printed model of the region of interest. Postepy Kardiol Interwencyjnej. 2018;14(2):210-211. doi: 10.5114/aic.2018.76419. Epub 2018 Jun 19. PMID: 30008780; PMCID: PMC6041845.

4: Meyer-Szary J, Wałdoch A, Sabiniewicz R, Woźniak-Mielczarek L, Brzeziński M, Kwiatkowska J. Life-threatening complication of untreated coarctation of the aorta in a teenager solidified in a three-dimensional printed cardiovascular model. Cardiol J. 2018;25(3):420-421. doi: 10.5603/CJ.2018.0063. PMID: 29961942.

5: Sabiniewicz R, Meyer-Szary J, Zięba B, Ciećwierz D. Monstrous pulmonary artery aneurism threatens the left coronary artery. Eur Heart J. 2020 May 8:ehaa365. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa365. Epub ahead of print. PMID: 32385513.

6: Luo H, Meyer-Szary J, Wang Z, Sabiniewicz R, Liu Y. Three-dimensional printing in cardiology: Current applications and future challenges. Cardiol J. 2017;24(4):436-444. doi: 10.5603/CJ.a2017.0056. Epub 2017 May 25. PMID: 28541602.

kontakt: jmeyerszary@gumed.edu.pl

ROZWÓJ LEKÓW – BADANIA PRZEDKLINICZNE I BADANIA KLINICZNE OCENIAJĄCE SKUTECZNOŚĆ I BEZPIECZEŃSTWO LEKU AVIGAN (FAWIPIRAWIR) W PORÓWNANIU DO STANDARDOWEJ OPIEKI ZGODNIE Z AKTUALNYMI ZALECENIAMI AOTMIT U PACJENTÓW Z INFEKCJĄ SARS-COV-2

Blanka Seklecka[1], Tomasz Smiatacz[2]

[1]Katedra i Klinika Onkologii i Radioterapii, Gdański Uniwersytet Medyczny
[2]Klinika Chorób Zakaźnych, Gdański Uniwersytet Medyczny

Doniesienia naukowe z Japonii sugerują, że lek przeciwko grypie Avigan zawierający w składzie substancję czynną fawipirawir, pomógł wrócić do zdrowia pacjentom z COVID-19. Toksyczność fawipirawiru jest umiarkowana – niebezpieczeństwo praktycznie ograniczone do teratogenności [2,3]. Fawipirawir wykazuje aktywność przeciwko wielu wirusom RNA (m.in. Ebola, wirus zachodniego Nilu, wirusy m.in. ptasiej, itp.) Wykonawcy chińskiego badania klinicznego [1] powołali się na badania, które pokazały, że w warunkach in vitro fawipirawir hamował namnażanie SARS-CoV-2 w komórkach linii małpiej nerki Vero (EC50=61,88 uM). W badaniu klinicznym w Shenzhen u 80 uczestników, którzy przyjmowali fawipirawir, zarówno objawy infekcji, jak i replikacja wirusa ustąpiły szybciej niż u pacjentów, którzy nie otrzymali leku [4]. Avigan skrócił czas powrotu do zdrowia z jedenastu do czterech dni u osób z łagodną postacią choroby. Czas trwania gorączki zmniejszył ze średnio 4,2 dnia do średnio 2,5 dnia. Preparat nie wykazał żadnych wyraźnych działań niepożądanych.

Hipoteza badawcza niekomercyjnego badania klinicznego zakłada porównanie skuteczności klinicznej i wirusologicznej oraz bezpieczeństwa leku Avigan (fawipirawir) w leczeniu COVID-19 wśród dorosłych pacjentów hospitalizowanych z powodu zakażenia COVID-19 z zagrażającą niewydolnością oddechową w porównaniu do standardu opieki zdefiniowanego w aktualnych zaleceniach AOTMiT.

PIŚMIENNICTWO:

[1] Q. Cai, i wsp.: Experimental Treatment with Favipiravir for COVID-19: An Open-Label Control Study, Engineering (2020), doi: https://doi.org/10.1016/j.eng.2020.03.007
[2] Shiraki K, Daikoku T (2020) *Favipiravir, an anti-influenza drug against life-threatening RNA virus infections*. Pharmacol Ther 22:107512. doi:10.1016/j.pharmthera.2020.107512
[3] *Report on the Deliberation Results. Evaluation and Licensing Division, Pharmaceutical and Food Safety* Bureau Ministry of Health, Labour and Welfare March 4, 2014
[4]https://www.who.int/blueprint/priority-diseases/key-action/COVID-19_Treatment_Trial_Design_Master_Protocol_synopsis_Final_18022020.pdf

kontakt: bseklecka@uck.gda.pl

ZMIANY SKŁADU CIAŁA JAKO CZYNNIK ROKOWNICZY U CHORYCH NA WCZESNEGO NIEDROBNOKOMÓRKOWEGO RAKA PŁUCA (NDRP)

Marcin Skrzypski[1], Rafał Dziadziuszko[1], Jacek Jassem[1]

[1]*Katedra i Klinika Onkologii i Radioterapii, Wydział Lekarski, Gdański Uniwersytet Medyczny*

Wstęp: Odwrotna korelacja pomiędzy BMI i śmiertelnością związaną z rakiem płuca nie została dotychczas wyjaśniona. Celem zbadania problemu określono skład ciała u ponad 800 chorych na wczesnego NDRP.

Metody: Na podstawie tomografii komputerowej określono objętość podskórnej (SAT) i trzewnej (VAT) tkanki tłuszczowej oraz mięśniówki szkieletowej (SM) u chorych z kohort: TRACERx i Boston Lung Cancer Study. Zmienność składu ciała zależną od płci, wieku i etniczości znormalizowano względem wartości uzyskanych w kohorcie 12.128 osób bez rozpoznania raka. Skład ciała skorelowano z czynnikami klinicznymi.

Wyniki: Wykazano częstsze występowanie adipopenii (niskiej tłuszczowości) 11%w grupie chorych na raka płuca vs grupa kontrolna 5% ($p < 0,0001$). Nie wykazano różnic w odniesieniu do sarkopenii (niskich wartości SM) pomiędzy grupami ($p = 0,72$). W wieloczynnikowym modelu Coxa SAT i VAT jako zmienna ciągła, ale nie SM, wykazywały odwrotną korelację z ryzykiem zgonu z powodu raka płuca, niezależnie od klinicznych czynników rokowniczych. Wartości SAT, VAT i SM były znamiennie niższe u palących ($p < 0,001$). Wysoki metabolizm glukozy nowotworu był związany z ograniczonymi rezerwami SAT ($p = 0,0033$), ale pozostawał bez związku z VAT. Niskie wartości VAT stanowiły predyktor wysokiej objętości guza pierwotnego($p = 0,038$).

Wnioski: Niska tłuszczowość związana jest z agresywnym fenotypem raka płuca.

kontakt: mskrzypski@gumed.edu.pl

STOSOWANIE SIĘ DO ZALECEŃ TERAPEUTYCZNYCH W ŚWIETLE NAJNOWSZYCH BADAŃ I W ERZE PANDEMII

Damian Świeczkowski[1], Piotr Merks[2,3,] Miłosz Jaguszewski[1]

[1]*I Katedra i Klinika Kardiologii, Wydział Lekarski, Gdański Uniwersytet Medyczny*

[2] *Wydział Medyczny, Uniwersytet Kardynała Stefana Wyszyńskiego w Warszawie*

[3]*Katedra Technologii Postaci Leku,Collegium Medicum im. L. Rydygiera w Bydgoszczy,Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu*

Przestrzeganie zaleceń terapeutycznych (ang. *adherence*) stanowi istotny problem kliniczny, będący przedmiotem refleksji naukowej, z uwagi na niekwestionowalny związek wysokiej adherencji z uzyskiwaniem bardziej satysfakcjonujących efektów leczenia (ang. *outcomes*). Nadal wyzwaniem klinicznym i naukowym pozostaje identyfikacja pacjentów nieprzestrzegających zaleceń terapeutycznych oraz poznanie motywów stojących za niską adherencją. Dotychczas prowadzone badania naukowe skupiały się na: i) projektowaniu i rozwoju narzędzi badawczych oraz pomiarze adherencji z ich wykorzystaniem (kwestionariusz ankiety - badania ilościowe), ii) poznaniu głębszej perspektywy, motywów i nastawienia pacjentów (wywiad semistrukturalny, zogniskowany wywiad grupowy – badania jakościowe), bądź iii) triangulacji podejść i metod badawczych. Kolejnym krokiem jest projektowanie interwencji mogących skutecznie i długofalowo przyczynić się do poprawy stopnia przestrzegania zaleceń terapeutycznych, w tym tych łatwo implementowanych do rzeczywistej praktyki aptecznej, np. poprzez kognitywne usługi farmaceutyczne. W referacie zostaną przedstawione wyniki badań własnych w kontekście wpływu piktogramów farmaceutycznych na stopień przestrzegania zaleceń terapeutycznych i jakość stosowania leku: i) dla antybiotyków (farmakoterapia krótkoterminowa) oraz ii) metoprololu o przedłużonym uwalnianiu (farmakoterapia długoterminowa). Ponadto, przedstawione zostanie badania jakościowe przeprowadzone wśród użytkowników Internetu, którego celem było poznanie perspektywy pacjentów na farmakoterapię metoprololem. Omówione zostaną również obszary dalszych badań i wpływ niedawnych zmian legislacyjnych na praktykę apteczną. Ponadto, zostanie nakreślony wpływ pandemii COVID-19 na przestrzeganie zaleceń terapeutycznych – w świetle ostatnich doniesień naukowych.

PIŚMIENNICTWO:

[1] Swieczkowski D, Mogielnicki M, Cwalina N, Zuk G, Pisowodzka I, Ciecwierz D, Gruchala M, Jaguszewski M. Medication adherence in patients after percutaneous coronary intervention due to acute myocardial infarction: From research to clinical implications. Cardiol J. 2016;23(5):483-490. doi: 10.5603/CJ.a2016.0048.
[2] Merks P, Świeczkowski D, Balcerzak M, Drelich E, Białoszewska K, Cwalina N, Zdanowski S, Krysiński J, Gromadzka G, Jaguszewski M. Patients' Perspective And Usefulness Of Pictograms In Short-Term Antibiotic Therapy - Multicenter, Randomized Trial. Patient Prefer Adherence. 2019;2;13:1667-1676.
[3] Kretchy IA, Asiedu-Danso M, Kretchy JP. Medication management and adherence during the COVID-19 pandemic: Perspectives and experiences from low-and middle-income countries. Res Social Adm Pharm. 2021;17(1):2023-2026. doi: 10.1016/j.sapharm.2020.04.007.

kontakt: damian.swieczkowski@gumed.edu.pl

26 KONFERENCJA NAUKOWA WYDZIAŁU FARMACEUTYCZNEGO

Prezentacje ustne
29.01.2021

PALS JAKO NOWATORSKA METODA OCENY SKUTKÓW INTERAKCJI SKÓRY LUDZKIEJ EX VIVO Z SILOKSANAMI

Dagmara Bazar[1], Krystyna Mojsiewicz-Pieńkowska[1], Jacek Filipecki[2], Kordian Chamerski[2]

[1]Katedra i Zakład Chemii Fizycznej, Wydział Farmaceutyczny, Gdański Uniwersytet Medyczny
[2]Katedra Fizyki Doświadczalnej i Stosowanej, Wydział Nauk Ścisłych, Przyrodniczych i Technicznych, Uniwersytet Humanistyczno-Przyrodniczy im. Jana Długosza w Częstochowie

Spektroskopia czasów życia anihilujących pozytonów (PALS) jest znaną metodą, stosowaną głównie w badaniach materiałów krystalicznych i amorficznych, takich jak stopy metali, szkła, polimery. Dotychczas rzadko stosowano ją w przypadku materiałów biologicznych [1].

Celem pracy była weryfikacja przydatności metody PALS do oceny skutków interakcji struktur skóry ludzkiej *ex vivo* z silikonami. Badania prowadzono porównawczo, względem próby kontrolnej. Do badań wybrano siloksany liniowe: octametylotrisiloksan (L3), polidimetylosiloksany o lepkości 5cSt (L10) i 10cSt (PDMS) oraz cykliczne: oktametylocyklotetrasiloksan (D4), dekametylocyklopentasiloksan (D5) i dodekametylo-cykloheksasiloksan (D6), będące składnikami produktów stosowanych na skórę. Analizowanym parametrem uzyskanych widm czasów życia pozytonów była składowa o najdłuższym czasie życia, odpowiadająca anihilacji ortopozytu (o-Ps), na podstawie której określono rozmiary wolnych objętości przyjmując sferyczny model Tao-Eldrupa [2, 3]. Istotność różnic pomiędzy testowanymi grupami zweryfikowano odpowiednim typem analizy wariancji ANOVA (α=0.05), z zastosowaniem wielokrotnych porównań par średnich.

Uzyskane wyniki potwierdziły po raz pierwszy przydatność wykorzystanej metody w badaniach skóry pod kątem oceny zmian konformacyjnych i strukturalnych na poziomie nano, jako skutek interakcji siloksanów ze skórą ludzką. Ortopozyt można uznać za aktywną sondę, identyfikującą zmiany wielkości wolnych objętości wywołane różnicami w upakowaniu lipidów konformacji ortogonalnej, heksagonalnej i fluidalnej macierzy lipidowej *stratum corneum*, w konsekwencji dostarczając dowodów na zmianę barierowości skóry pod wpływem wybranych substancji.

PIŚMIENNICTWO:

[1] Y. Itoh, A. Shimazu, Y. Sadzuka, T. Sonobe, S. Itai, „Novel method for stratum corneum pore size determination using positron annihilation lifetime spectroscopy", w: *„International Journal of Pharmaceutics"*, 2008, 358, 91–95
[2] S.J. Tao, „Positronium annihilation in molecular substances", w: „*The Journal of Chemical Physics*", 1972, 56, 11, 5499–5510
[3] M. Eldrup, D. Lightbody, J.N. Sherwood, „The temperature dependence of positron lifetimes in solid pivalic acid", w: *„Chemical Physics"*, 1981, 63, 1-2, 51–58

Badanie zostało dofinansowane przez Polskie Narodowe Centrum Nauki, Program OPUS, Grant NCN nr. DEC-2018/31/B/NZ7/02801.
Badanie zostało dofinansowane w ramach projektu POWR.03.02.00-00-I035/16-00 współfinansowanego przez Unię Europejską za pośrednictwem Europejskiego Funduszu Społecznego w ramach Programu Operacyjnego Wiedza Edukacja Rozwój 2014-2020.

kontakt: dagmara.bazar@gumed.edu.pl, krystyna.pienkowska@gumed.edu.pl, j.filipecki@ujd.edu.pl, kordian.chamerski@ujd.edu.pl

OPTYMALIZACJA METODYKI OZNACZANIA WYBRANYCH ENDOKANNABINOIDÓW PRZY UŻYCIU TECHNIKI SPME-LC-MS/MS

Sylwia Bobińska[1a], Anna Roszkowska[1], Joanna Bogusiewicz[2], Barbara Bojko[2], Tomasz Bączek[1]

[1] Katedra i Zakład Chemii Farmaceutycznej, Wydział Farmaceutyczny, Gdański Uniwersytet Medyczny
[1a]Studenckie Koło Naukowe przy Katedrze i Zakładzie Chemii Farmaceutycznej, Wydział Farmaceutyczny, Gdański Uniwersytet Medyczny
[2]Katedra Farmakodynamiki i Farmakologii Molekularnej, Wydział Farmaceutyczny, Collegium Medicum w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

System endokannabinoidowy pełni ważną rolę w utrzymaniu właściwego stanu organizmu, uczestnicząc w wielu procesach fizjologicznych, m.in. w przemianach gospodarki energetycznej, w kontroli aktywności motorycznej, a także w znacznym stopniu wpływa na łaknienie czy odczuwanie bólu [1]. Układ ten składa się z kilku typów receptorów (np. CB1, CB2), ligandów dla tych receptorów oraz licznych enzymów uczestniczących w przemianach endogennych związków kannabinoidowych [2]. Dotychczas endokannabinoidy oznaczano w wielu matrycach biologicznych, głównie w osoczu oraz w mózgu. Celem mojej działalności w kole naukowym, a także następnie mojej pracy magisterskiej była optymalizacja metodyki oznaczania czterech wybranych endogennych kannabinoidów (AEA, NADA, 2-AG, 2-AGe) oraz standardu wewnętrznego (AEA d-11) przy użyciu techniki SPME-LC-MS/MS. Optymalizacja procesu przygotowania próbki do analizy opartej na technice mikroekstrakcji do fazy stałej (SPME) obejmowała dobór rozpuszczalników stosowanych w procesie desorpcji analitów, a także dobór odpowiedniego rodzaju wialek używanych do przeprowadzenia procesu mikroekstrakcji. Oznaczenia badanych związków przeprowadzono przy użyciu systemu chromatograficznego HPLC połączonego ze spektrometrem mas wyposażonym w źródło jonów typu ESI-MS oraz potrójny analizator kwadrupolowy (MS/MS). Przeprowadzone badania wstępnej optymalizacji warunków SPME wraz z analizą LC-MS/MS stanowią podstawę do dalszych badań prowadzonych w wybranych strukturach mózgowych w warunkach *in vivo* (*in vivo* SPME) [3].

PIŚMIENNICTWO:

[1] A.N. Bukiya, "*Recent Advances in Cannabinoid Physiology and Pathology"*, vol. 1162,Springer Nature Switzerland AG:Springer International Publishing, 2019
[2] S. Zou and U. Kumar, "Cannabinoid receptors and the endocannabinoid system: Signaling and function in the central nervous system",*Int. J. Mol. Sci*., 2018, 19, 3
[3] A. Roszkowska, M. Tascon, B. Bojko, K. Goryński, P.R. Dos Santos, M. Cypel, J. Pawliszyn, "Equilibrium Ex Vivo Calibration of Homogenized Tissue for in Vivo SPME Quantitation of Doxorubicin in Lung Tissue", *Talanta* 2018, 183, 304-310

kontakt: sylwia_8295@gumed.edu.pl

ADSORPCJA KWASU GALUSOWEGO NA MEZOPOROWATYCH MATERIAŁACH KRZEMIONKOWYCH – BADANIA PILOTAŻOWE*

Brzezińska Joanna[1], Szewczyk Adrian[2], Prokopowicz Magdalena[2], Brzezicha Justyna[1], Grembecka Małgorzata[1]

[1] Katedra i Zakład Bromatologii, Wydział Farmaceutyczny, Gdański Uniwersytet Medyczny
[2]Katedra i Zakład Chemii Fizycznej, Wydział Farmaceutyczny, Gdański Uniwersytet Medyczny

Mezoporowate materiały krzemionkowe (MMK) wykorzystywane są jako adsorbenty, ponieważ charakteryzują się znaczną powierzchnią właściwą, jednorodnym rozkładem porów oraz możliwością chemicznej modyfikacji powierzchni [1,2]. Wydajność procesu adsorpcji, jak i ekstrakcji analizowanej substancji zależy od zastosowanej modyfikacji MMK [3].

Celem badań była ocena przydatności czterech rodzajów mezoporowatych materiałów krzemionkowych różniących się grupami funkcyjnymi do badań procesu adsorpcji kwasu galusowego (GA) ze stężonego roztworu oraz wpływu tego procesu na właściwości przeciwutleniające GA po przechowywaniu w warunkach niskotemperaturowych i po procesie desorpcji. GA jest modelowym związkiem z grupy polifenoli, który wykazuje działanie antyoksydacyjne, kluczowe dla działania prozdrowotnego.

Przeprowadzono adsorpcję GA ze stężonego roztworu metodą wytrząsania na czterech rodzajach wzorcowych materiałów krzemionkowych (MCM-41, SBA-15, SBA-15-NH_2, SBA-15-SH). Po zakończeniu 24-godzinnej adsorpcji prowadzonej w temperaturze pokojowej, materiały zostały zliofilizowane, przechowywane w temperaturze -30°C przez 3 tygodnie
i poddane desorpcji. Wydajność procesu adsorpcji została oceniona poprzez oznaczenie niezaadsorbowanej ilości kwasu galusowego techniką HPLC-Corona CAD. Właściwości przeciwutleniające GA na poszczególnych etapach eksperymentu potwierdzano metodą Folina – Ciocalteu.

Najwyższą wydajność procesu adsorpcji odnotowano dla materiału SBA-15-NH_2 (17,45 mg GA/100 mg MMK). Stężony roztwór GA (10,14 mg/mL) wykazywał właściwości przeciwutleniające bezpośrednio po przygotowaniu, po procesie adsorpcji na MMK oraz po desorpcji. Na podstawie analiz wytypowano materiał SBA-15-NH_2 jako najlepszy adsorbent z grupy badanych MMK. Proces adsorpcji na powierzchni MMK nie powoduje utraty właściwości przeciwutleniających kwasu galusowego, co wskazuje na możliwość prowadzenia dalszych badań.

„Badania zostały zrealizowane w ramach projektu Miniatura 3 nr 04-0526/09/504”.

PIŚMIENNICTWO:
[1] Moritz M., Geszke-Moritz M., „Zastosowanie modyfikowanych krzemionkowych materiałów mezoporowatych jako nośników w systemach dostarczania substancji leczniczych”, w:*„Farmacja polska”*,2012, 68(06): 433-438.
[2] Niculescu V., Miriciou M., Geana I., Ionete R., „Silica Mesoporous Materials -an Efficient Sorbent for Wine Polyphenols Separation”, w:Revista de Chimie, 2019, 70(5): 1513-1517.
[3] Sadeghi O., Tavassoli N., Amini M.M., Ebrahimzadeh H., Daei N., „Pyridine-functionalized mesoporous silica as an adsorbent material for the determination of nickel and lead in vegetables grown in close proximity by electrothermal atomic adsorption spectroscopy”, w: „Food chemistry”, 2011, 127: 364-368.
kontakt: joanna.brzezinska@gumed.edu.pl

LEKI PRZECIWPSYCHOTYCZNE – CZY MOŻNA JE OZNACZYĆ W ŚLINIE?

Ewelina Dziurkowska, Marek Wesołowski

Katedra i Zakład Chemii Analitycznej, Wydział Farmaceutyczny, Gdański Uniwersytet Medyczny

Mimo, że najpowszechniejszym materiałem biologicznym używanym do oznaczania leków i ich metabolitów w organizmie jest krew, to od wielu lat poszukuje się alternatywnego materiału do badań. Ślina ze względu na jej odmienny profil białkowy jest wykorzystywana stosunkowo rzadko. Ponadto, oznaczane substancje aktywne występują w niej w relatywnie niskim stężeniu. Jednak zastosowanie śliny jako materiału diagnostycznego może być źródłem wielu korzyści. Przede wszystkim jej pobór jest nieinwazyjny, nie wymaga specjalnego sprzętu oraz obecności przeszkolonego personelu. Dlatego też często wykorzystywana jest jako materiał diagnostyczny u dzieci, np. podczas badania poziomu leków przeciwpadaczkowych.

Celem badań było opracowanie metody równoczesnego oznaczania leków przeciwpsychotycznych, m.in. kwetiapiny, olanzapiny i risperidonu wraz z metabolitami w ślinie. Do izolacji związków zastosowano ekstrakcję do fazy stałej, a analizę chromatograficzną przeprowadzono metodą UHPLC z detekcją UV-Vis. Podczas optymalizacji procesu ekstrakcji zbadano wpływ rodzaju złoża oraz mieszanin rozpuszczalników na stopień oczyszczenia próbek i wydajność ekstrakcji. Opracowana metoda została następnie zwalidowana i zastosowana do oznaczenia badanych analitów w ślinie osób leczonych lekami przeciwpsychotycznymi. Na podstawie otrzymanych wyników stwierdzono, że ślina nadaje się do oznaczania poziomu leków przeciwpsychotycznych oraz ich metabolitów.

SYNTEZA I AKTYWNOŚĆ BIOLOGICZNA FLUOROCHINOLONÓW ZAWIERAJĄCYCH CZWARTORZĘDOWY ATOM AZOTU

Joanna Fedorowicz[1], Małgorzata Morawska[1,2,3], ShellaGilbert-Girard[3], Kirsi Savijoki[3], Liliana Mazur[4], Adyary Fallarero[3],Jarosław Sączewski[2]

[1]*Katedra i Zakład Technologii Chemicznej Środków Leczniczych, Wydział Farmaceutyczny, Gdański Uniwersytet Medyczny*

[2]*Katedra i Zakład Chemii Organicznej, Wydział Farmaceutyczny, Gdański Uniwersytet Medyczny*

[3] *Faculty of Pharmacy, University of Helsinki*

[4]*Wydział Chemii, Uniwersytet Marii Curie-Skłodowskiej*

Chemioterapeutyki chinolonowe hamują bakteryjne topoizomerazy typu II, gyrazę DNA i topoizomerazę IV. Uprzednio otrzymaliśmy serię fluorescencyjnych hybrydowych pochodnych fluorochinolonów posiadających skondensowany układ chinolonowo-triazolowy oraz wykazujących aktywność biologiczną *in vitro* wobec panelu patogenów bakteryjnych. Otrzymane koniugaty powodowały silny efekt inhibicji gyrazy DNA *E. coli*, defekt dekatenacji DNA i opóźniały proces narastania oporności, a najbardziej aktywne związki działały porównywalnie do leku referencyjnego, cyprofloksacyny [1].

Celem niniejszej pracy było otrzymanie serii nowych czwartorzędowych pochodnych fluorochinolonów o podwójnym mechanizmie działania, obejmującym także zaburzenie funkcjonowania lipidowych błon komórek bakterii dzięki trwałej jonizacji cząsteczki. Ponadto obecność czwartorzędowego atomu azotu w strukturze powinna zwiększyć aktywność przeciwbiofilmową i zapobiec wywoływaniu efektów ubocznych w OUN poprzez zmniejszone przenikanie przez barierę krew-mózg.

Zaprojektowano i zsyntezowano pochodne posiadające różne podstawniki aminowe w pozycji N1 i alkilowe w pozycji C7 szkieletu fluorochinolonu. Otrzymane związki poddano reakcji z halogenkami alkilowymi tworząc trwale zjonizowane pochodne. Produkty reakcji scharakteryzowano z użyciem technik NMR, IR, MS, krystalografii i analizy elementarnej, następnie analizowano je pod kątem działania przeciwdrobnoustrojowego wobec bakteryjnych szczepów tworzących biofilm. Eksperymenty dokowania molekularnego dowiodły, że wszystkie zsyntezowane związki były w stanie oddziaływać z gyrazą DNA *Staphylococcus aureus* i topoizomeazą IV *Streptococcus pneumoniae* w sposób charakterystyczny dla fluorochinolonów.

Niniejszy projekt jest współfinansowany przez Narodową Agencję Wymiany Akademickiej w ramach Programu Stypendialnego im. Mieczysława Bekkera.

PIŚMIENNICTWO:

[1]J. Fedorowicz, J. Sączewski, A. Konopacka, K. Waleron, D. Lejnowski, K. Ciura, T. Tomašič, Ž. Skok, K. Savijoki, M.Morawska, S. Gilbert-Girard, A. Fallarero, „Synthesis and biological evaluation of hybrid quinolone-based quaternary ammonium antibacterial agents”, w *Eur. J. Med. Chem*. 2019, 179.

kontakt: jfedorowicz@gumed.edu.pl

KOMPOZYTY ZŁOŻONE Z MEZOPOROWATEJ KRZEMIONKI ORAZ ORTOFOSFORANÓW WAPNIA O WYSOKIM POTENCJALE BIOMINERALIZACYJNYM

Adrian Szewczyk[1], Adrianna Skwira[1], Marta Ginter[2], Donata Tajer[2], Magdalena Prokopowicz[1]

[1]Katedra i Zakład Chemii Fizycznej, Wydział Farmaceutyczny, Gdański Uniwersytet Medyczny
[2]Studenckie Koło Naukowe przy Katedrze i Zakładzie Chemii Fizycznej, Wydział Farmaceutyczny, Gdański Uniwersytet Medyczny

Polimery naturalne i syntetyczne mają obecnie duże znaczenie w stomatologii zarówno jako nośniki substancji leczniczych, jak i biomateriały regenerujące ubytki zębowe [1]. Jedną z podstawowych cech projektowanych biomateriałów jest ich wysoki potencjał biomineralizacyjny definiowany jako zdolność do formowania się powierzchniowej warstwy apatytowej w warunkach *in vitro* i *in vivo* [2].

W prezentowanym projekcie badawczym otrzymano szereg dwuskładnikowych kompozytów (SBA-CaP) na bazie mezoporowatego materiału krzemionkowego SBA-15 powleczonego ortofosforanami wapnia (CaP) metodą wytrącania z roztworu wspomaganą promieniowaniem mikrofalowym. Kompozyty sporządzono poprzez zawieszenie materiału SBA-15 w roztworach powlekających zawierających różne stężenia jonów wapnia i fosforanów. Otrzymane zawiesiny poddano działaniu mikrofal (dziewięć cykli trzydziestosekundowych, 600 W). Określono strukturę molekularną, krystaliczność, morfologię, skład chemiczny i potencjał biomineralizacyjny otrzymanych kompozytów. W tym celu wykorzystano spektroskopię w podczerwieni (FTIR), proszkową dyfrakcję promieniowania rentgenowskiego (XRD), skaningową mikroskopię elektronową sprzężoną ze spektroskopią dyspersji energii promieniowania rentgenowskiego (SEM-EDX).

Zastosowanie promieniowania mikrofalowego pozwoliło na uzyskanie na powierzchni materiału SBA-15 różnych typów ortofosforanów wapnia, takich jak: hydroksyapatyt z niedoborem wapnia (CDHA), fosforan ośmiowapniowy (OCP) lub amorficzny fosforan wapnia (ACP); w zależności od użytego roztworu powlekającego.

Kompozyty, które charakteryzował najwyższy potencjał biomineralizacyjny w płynie symulującym ludzkie osocze, zostały użyte do wytworzenia trzech postaci farmaceutycznych: membran, granulatów, peletek. Wszystkie otrzymane postacie farmaceutyczne wykazywały właściwości biomineralizacyjne.

Projekt zrealizowany w ramach działalności Studenckiego Koła Naukowego przy Katedrze i Zakładzie Chemii Fizycznej Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego przy wsparciu finansowym z grantu OPUS 15 nr 2018/29/B/NZ7/00533 przyznanego M. Prokopowicz przez Narodowe Centrum Nauki oraz dzięki Programowi Wsparcia Finansowego dla aktywnie działających naukowców w GUMed (ZZ/KAP/00024/08/2020)

PIŚMIENNICTWO:

[1] Xu, X.; He, L.; Zhu, B.; Li, J.; Li, J. Advances in polymeric materials for dental applications. Polym. Chem. 2017, 8, 807–823.
[2] Shin, K.; Acri, T.; Geary, S.; Salem, A.K. Biomimetic mineralization of biomaterials using simulated body fluids for bone tissue engineering and regenerative medicine. Tissue Eng. Part A 2017, 23, 1169–1180.
kontakt: magdalena.prokopowicz@gumed.edu.pl

WPŁYW ROZGAŁĘZIONYCH KWASÓW TŁUSZCZOWYCH NA EKSPRESJĘ GENÓW ZWIĄZANYCH Z METABOLIZMEM LIPIDÓW W KOMÓRKACH HEPG2

Paulina Goździk[1], Tomasz Śledziński[1], Adriana Mika[2]

[1]Katedra i Zakład Biochemii Farmaceutycznej, Wydział Farmaceutyczny, Gdański Uniwersytet Medyczny
[2]Katedra Analizy Środowiska, Wydział Chemii, Uniwersytet Gdański

Rozgałęzione kwasy tłuszczowe (RKT) są grupą kwasów tłuszczowych występujących we krwi człowieka w niskim stężeniu, lecz mającychistotne znaczenie regulacyjne. U pacjentów z otyłością – schorzeniem związanym z przewlekłym stanem zapalnym i zaburzeniami lipidowymi – zaobserwowano obniżone stężenia RKT. Dowiedziono, e po zabiegu bariatrycznym poziomy tych kwasów wracają do wartości normalnych. Wykazano też odwrotną korelację między stężeniem RKT a poziomem insuliny, triglicerydów oraz indeksem desaturacji (DI).

Celem badań była ocena wpływu RKT na ekspresję genów związanych z metabolizmem lipidów (*FASN, SREBP1, SCD1*) i stanem zapalnym (*CRP*) w hepatocytach HepG2.

Komórki inkubowano z kwasem 14-metylopentadekanowym (14-MPA) lub 12-metylotetradekanowym (12-MTA) przez 48 godzin, następnie izolowano z nich RNA, wykonywano odwrotną transkrypcję i real-time PCR. Zaobserwowano obniżenie ekspresji wszystkich badanych genów w komórkach traktowanych zarówno 14-MPA, jak i 12-MTA.

Ponadto, dokonano oceny zdolności komórek do pobierania RKT ze środowiska. W tym celu metodą GC-MS określono skład kwasów tłuszczowych w komórkach oraz mediach kontrolnych i zawierających 14-MPA. Zanotowano spadek ilości kwasu w medium hodowlanym względem medium przed podaniem komórkom. W komórkach traktowanych 14-MPA zaobserwowano znacznie wyższą ilość tego kwasu niż w kontrolnych.

Na podstawie uzyskanych wyników można stwierdzić, że zmiana poziomu badanych RKT może przyczyniać się do występowania zmian w poziomie triglicerydów, CRP oraz DI.

kontakt: paulina.st@gumed.edu.pl

OCENA WPŁYWU FUNKCJONALIZOWANYCH NANOCZĄSTEK SREBRA NA FUNKCJĘ PŁYTEK KRWI

Justyna Hajtuch[1], Ewelina Tomczyk[2], Michał Wójcik[2], Maria Jose Santos-Martinez[3], Iwona Inkielewicz-Stępniak[1]

[1] *Katedra i Zakład Patofizjologii Farmaceutycznej, Wydział Farmaceutyczny, Gdański Uniwersytet Medyczny*
[2] *Zakład Chemii Organicznej i Technologii Chemicznej, Wydział Chemiczny, Uniwersytet Warszawski*
[3]*School of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, Trinity College Dublin*

Nanocząstki srebra (AgNPs) znane są z właściwości przeciwdrobnoustrojowych, dzięki czemu znalazły zastosowanie w nanomedycynie [1]. Żylna choroba zatorowo-zakrzepowa stanowi obecnie jeden z ważniejszych, problemów współczesnej medycyny. Metoda cewnikowania również niesie ryzyko powikłań do których należą zatorowość i infekcje. Istnieją pojedyncze informacje naukowe, które wskazują na działanie przeciwzakrzepowe AgNPs. Mając na uwadze wykorzystanie AgNPs w mikrośrodowisku naczyniowym, niezbędna jest ich hemokopatybilność [2]. Postawiliśmy hipotezę, że AgNPs, mogą być stosowane jako biokompatybilny materiał w urządzeniach medycznych [3].

Celem badań była synteza funkcjonalizowanych AgNPs (glutationem (GSH), glikolem polietylenowym (PEG), kwasem liponowym (LA)), ocena cytotoksyczności oraz określenie interakcji pomiędzy AgNPs i płytkami krwi. Do pomiaru wpływu AgNPs na agregację płytek zastosowano mikrowagę z kryształem kwarcu. Cytometrię przepływową wykorzystano do oznaczenia powierzchniowych receptorów płytkowych. Test dehydrogenazy mleczanowej zastosowano do oceny potencjalnej cytotoksyczności AgNPs wobec ludzkich płytek krwi, komórek śródbłonka i erytrocytów. Do pomiaru poziomów tromboksanu B_2 i metaloproteinaz uwalnianych przez płytki krwi użyto testów ELISA.

Wszystkie przebadane funkcjonalizowane AgNPs hamowały agregację płytek krwi, wzrost całkowitej selektyny P i GPIIb / IIIa, tworzenie TXB_2, uwalnianie metaloproteinaz w stężeniach nietoksycznych. Wyniki naszych badań wskazują, że sfunkcjonalizowane AgNPs mogą potencjalnie być stosowane jako środek przeciwpłytkowy w projektowaniu materiałów i sprzętu medycznego [4].

Badania zostały sfinansowane w ramach grantu NCN 2017/26/M/NZ7/0103

PIŚMIENNICTWO:

[1] Rani KU, „Nanomedicine History of Nanomedicine" JNPE. 2017;3(2)
[2] Medina C, Santos-Martinez MJ, Radomski A, Corrigan OI, Radomski MW. Nanoparticles: Pharmacological and toxicological significance. Br J Pharmacol. 2007;150(5)
[3] Turcu I, Zarafu I, Popa M, et al. Lipoic Acid Gold Nanoparticles Functionalized with Organic Compounds as Bioactive Materials. Nanomaterials. 2017;7(2)
[4] Hajtuch J, Hante N, Tomczyk E, et al. Effects of functionalized silver nanoparticles on aggregation of human blood platelets. Int J Nanomedicine. 2019;14

kontakt: justyna.hajtuch@gumed.edu.pl

ZASTOSOWANIE BAYESOWSKICH MODELI HIERARCHICZNYCH W STATYSTYCZNEJ ANALIZIE DANYCH CHROMATOGRAFICZNYCH

Agnieszka Kamedulska[1], Łukasz Kubik[1], Paweł Wiczling[1]

[1]*Zakład Biofarmacji i Farmakokinetyki, Wydział Farmaceutyczny, Gdański Uniwersytet Medyczny*

Modele hierarchiczne, poprzez zastosowanie efektów stałych i losowych, pozwalają rozpoznać podobieństwo między analitami i tym samym „pożyczyć" brakujące informacje o retencji danego analitu od innych podobnych analitów. Z kolei połączenie wnioskowania bayesowskiego i modeli hierarchicznych umożliwia regularyzację wartości parametrów oraz pozwala na wykorzystanie w analizie danych wcześniejszej wiedzy na temat badanego zjawiska.

Celem pracy była analiza statystycznej danych chromatograficznych uzyskanych w warunkach izokratycznych dla 1026 związków w oparciu o bayesowskie modele hierarchiczne. Za podstawę modeli posłużyło równanie Neue, które opisuje zależność pomiędzy współczynnikiem retencji analitu a warunkami chromatograficznymi. W pierwszym kroku specyficzne dla analitu parametry modelu (współczynnik retencji w wodzie, współczynnik retencji w acetonitrylu, współczynnik krzywizny) zostały powiązane z właściwościami fizykochemicznymi analitów, takimi jak lipofilowość (*log P*) i stała dysocjacji (pK_a). W następnym zaś etapie z masą molową cząsteczki i grupami funkcyjnymi (podstawnikami).

W wyniku analizy pierwszego modelu odkryliśmy, że anality tworzą dwa skupienia o różnej retencji zależnej od stopnia dysocjacji analitu. Natomiast drugi model umożliwił nam określenie wpływu stu grup funkcyjnych na retencję. Otrzymane wyniki dają wgląd w zachowanie analitów w kolumnie chromatograficznej i mogą być wykorzystane do prognozowania retencji dla strukturalnie zróżnicowanego zestawu analitów.

Projekt finansowany ze środków Narodowego Centrum Nauki (nr rej. 2015/18/E/ST4/00449).

PIŚMIENNICTWO:

[1] Kubik Ł, Kaliszan R, Wiczling P., „Analysis of Isocratic-Chromatographic-Retention Data using Bayesian Multilevel Modeling", Anal Chem., 2018, 90:13670-13679
[2]http://www.retentionprediction.org/hplc/database/
[3] Gelman A., Carlin J.B., Stern H.S., Dunson D.B., Vehtari A., and Rubin D.B., „Bayesian Data Analysis. Third. Texts in Statistical Science Series", Boca Raton, FL: CRC Press, 2014.
kontakt: agnieszka.kamedulska@gumed.edu.pl

UROLITYNA A MODULUJE DZIAŁANIE CZYNNIKA TGFB-1 W PODOCYTACH *IN VITRO*

Milena Kotewicz[1], Barbara Lewko[2], Miroslawa Krauze-Baranowska[3], Agnieszka Daca[3], Katarzyna Gobis[3]

Katedra i Zakład Patofizjologii Farmaceutycznej

W przebiegu cukrzycy wysoka aktywność cytokiny TGFβ-1 skutkuje uszkodzeniem komórek nerek, w tym podocytów. Urolityna A (UA),metabolit wytwarzany przez bakterie jelitowe po spożyciu polifenoli zawartych w owocach, wykazuje działanie m.in. przeciwzapalne i antyoksydacyjne. Jednakże jej wpływ na kłębuszkową barierę filtracyjną nerek (GFB) nie został dotąd zbadany.

Celem badań było sprawdzenie, czy UA moduluje efekty wywierane przez TGFβ-1 na podocyty w warunkach imitujących cukrzycę. Unieśmiertelnioną mysią linię podocytarną inkubowano przez 7 dni w środowiskach zawierających wysokie (30mM, HG) lub fizjologiczne stężenie glukozy (5,5mM, NG). 24 lub 48 godzin przed wykonaniem analizy dodawano UA oraz TGFβ-1. Reaktywne formy tlenu (RFT), ekspresję nefryny oraz receptora dla TGFβ-1 mierzono za pomocą cytometrii przepływowej. Ekspresję mRNA oceniono poprzez Real-Time PCR.

24-godzinna inkubacja z 10μM UA obniżała prawie trzykrotnie zależny od TGFβ-1 poziom RFT w podocytach HG (83±5 vs 238±92 jednostek MFI). W grupach NG i HG, po 24 godzinach UA per se oraz w obecności TGFβ-1 zwiększała powierzchniową ekspresję nefryny (białka GFB). Po 48 godzinach efekt był słabszy. Jednocześnie UA silnie hamowała ekspresję mRNA nefryny oraz stymulowała ekspresję receptora TGFβ typu I.

Uzyskane wyniki wskazują, że zmieniając ekspresję genów, UA może modulować efekty zależne od TGFβ-1, ale też bezpośrednio może wpływać na funkcje podocytów.

PIŚMIENNICTWO:

[1] BÖTTINGER E.P., BITZER M.: TGF-ß Signaling in Renal Disease. "J Am Soc Nephrol", 2002, nr 13, s. 2600-2610.

[2] MAESTRONI S, ZERBINI G.: Glomerular endothelial cells versus podocytes as the cellular target in diabetic nephropathy.ActaDiabetol., 2018, (11):1105-1111.

[3] TOMÁS-BARBERÁN F.A., GONZÁLEZ-SARRÍAS A.: Urolithins, the rescue of “old” metabolites to understand a “new” concept: Metabotypes as a nexus among phenolic metabolism, microbiota dysbiosis, and host health status. "Mol. Nutr. Food Res.", 2017, nr 6, s. 1-35.

kontakt: mkotewicz@gumed.edu.pl

PĘDOWE SYSTEMY WZROSTOWE *S. APIANA* ŹRÓDŁEM UNIKATOWEJ FRAKCJI LOTNEJ

Agata Król[1], Adam Kokotkiewicz[1], Bożena Zabiegała[2], Maria Łuczkiewicz[1]

[1]*Katedra i Zakład Farmakognozji, Wydział Farmaceutyczny, Gdański Uniwersytet Medyczny*
[2]*Katedra Chemii Analitycznej, Wydział Chemiczny, Politechnika Gdańska*

Szałwia biała *(Salvia apiana* Jepson) jest cenną rośliną leczniczą oraz obrzędową rdzennych Indian Ameryki Północnej [1]. Części nadziemne gatunku stosowane są w terapii przeziębień oraz jako środek uspokajający [2]. Nieliczne badania fitochemiczne wykazały w szałwii białej bogaty zespół terpenów, w tym połączeń lotnych, odpowiedzialnych za aktywność biologiczną szałwii [3-4]. Endemiczny charakter gatunku utrudnia prowadzenie badań nad aktywnością biologiczną powyższej rośliny [5]. Kultury *in vitro* szałwii białej mogą stanowić alternatywne źródło wysokojakościowego materiału roślinnego do prowadzenia prac eksperymentalnych.

Celem przedstawionych badań było wprowadzenie, po raz pierwszy, *S. apiana* do kultur *in vitro*, otrzymanie kolekcyjnej biomasy mikropędowej, a następnie adaptacja uzyskanych kultur do hodowli wielkoskalowych w instalacjach bioreaktorowych.

Na wszystkich etapach kultur *in vitro* prowadzono analizy chromatograficzne (GC-FID) frakcji lotnych uzyskanych z biomas mikropędowych, a ich skład jakościowy oraz ilościowy porównano z olejkiem eterycznym otrzymanym z rośliny macierzystej.

Kultury mikropędowe szałwii białej otrzymano z jałowych liścieni, wyłożonych na pożywkę Schenk – Hildebrandt'a (SH), suplementowaną cytokininami: 6-benzyloaminopuryną (BAP) 2 mgl^{-1} oraz tidiazuronem (TDZ) 0,22 mgl^{-1}. Po ok. 10 pasażach uzyskano hodowlę ciągłą, zdolną do dostarczania materiału roślinnego z przeznaczeniem do dalszych eksperymentów fitochemicznych i biologicznych. Adaptację do kultur wielkoskalowych prowadzono wykorzystując następujące systemy wzrostowe: komercyjne okresowo – zalewowe RITA i Plantform oraz prototypowe natryskowe. Optymalny roślinny system *in vitro* do ciągłej produkcji olejku eterycznego otrzymano kultywując mikropędy *S. apiana* przez 4 tygodnie w bioreaktorach RITA (Wp=619%).

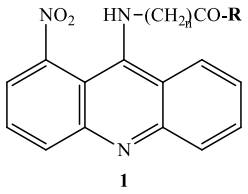
PIŚMIENNICTWO:

[1] Adams JD, Garcia C. “The Advantages of Traditional Chumash Healing”, w: Evidence-Based Complement Altern Med 2005, 2, 19-23
[2] Srivedavyasasri R, Hayes T, Ross SA. “Phytochemical and biological evaluation of *Salvia apiana*.”, w: Nat Prod Res 2017, 31: 2058–2061
[3] Dentali SJ. “Potential antiinfective agents from *Eriodictyon angustifolium* Nutt. and *Salvia apiana* Jeps.”, Rozprawa doktorska, 1991
[4] Emboden WA, Lewis H. “Terpenes as Taxonomic Characters in *Salvia* Section Audibertia.”, w: Brittonia 1967, 19, 152
[5] Leopold S. “What is going on with White Sage?”, w: J Med Plant Conserv, 2019, 3–5
kontakt: mlucz@gumed.edu.pl

SYNTEZA NA FAZIE STAŁEJ PEPTYDOWYCH KONIUGATÓW 1-NITROAKRYDYNY JAKO POTENCJALNYCH CHEMIOTERAPEUTYKÓW

Monika Lahutta
Katedra i Zakład Technologii Chemicznej Środków Leczniczych, Wydział Farmaceutyczny, Gdański Uniwersytet Medyczny

Akrydynowe chemioterapeutyki stanowią stale wzrastającą liczbę związków o klinicznym zastosowaniu w leczeniu ostrej białaczki szpikowej oraz większości guzów litych. Heterocykliczne cząsteczki stanowią ważną klasę leków oddziałujących na cel biologiczny, m.in. TopoI, TopoII [1]. Jakkolwiek negatywne aspekty terapii limitują ich zastosowanie. Wysoka toksyczność, efekty uboczne terapii skłaniają do poszukiwań nowych analogów pozbawionych niekorzystnych działań, o specyficznym i znacznie szerszym spektrum działania. Nowej generacji peptydowe koniugaty akrydyny stanowią ważną grupę potencjalnych leków we współczesnej onkologii. Fragmenty LfcinB6 i LfcinB9 są najważniejszymi regionami globularnej glikoproteiny (laktoferyny), wspomagającymi odpowiedź immunologiczną, odpowiedzialnymi za wielokierunkowe działanie przeciwbakteryjne i przeciwnowotworowe [2]. Kontynuując poszukiwania nowych potencjalnych chemioterapeutyków, skupiono uwagę na opracowaniu połączenia cząsteczki 1-nitroakrydyny do fragmentów naturalnie występującej laktoferyny [3]. Syntezę peptydowych koniugatów akrydyny (**1**) (Rys.1) przeprowadzono zgodnie ze strategią Fmoc wykorzystując nośnik aminometypolistyrenu, każdorazowo optymalizując skład reagentów i warunki reakcji. Fragment peptydowy został przyłączony do cząsteczki 1-nitroakrydyny poprzez linker (-NH-$(CH_2)_n$-CO-). Karboksylowa grupa linkera została przyłączona do *N*-terminalnej grupy peptydylo-żywicy z użyciem standardowej metody SPPS. Efektywne wiązanie amidowe akrydyna-peptyd utworzono stosując TBTU/HOBt w obecności DIPEA/DMF w 25°C przez 24-48h. Otrzymane peptydowe koniugaty 1-nitroakrydyny poddano działaniu mieszaniny TFA w zoptymalizowanych warunkach. Tożsamość otrzymanych koniugatów potwierdzono z użyciem technik analitycznych i spektroskopowych.



1

R = H-Arg^{20}-Arg^{21}-Trp^{22}-X^{23}-Trp^{24}-Arg^{25}-NH_2
X = Glu, Gln (LfcinB6)
n=1,3,5

Rys.1Koniugaty fragmentu laktoferyny (LfcinB6) z pochodną 1-nitroakrydyny

PIŚMIENNICTWO:

[1] M. Kukowska, „Amino acid or peptide conjugates of acridine/acridone and quinoline/quinolone-containing drugs. A critical examination of their clinical effectiveness within a twenty-year timeframe in antitumor chemotherapy and treatment of infectious disease", *Eur J Pharm Sci*, 2017, 109, 587-615.
[2] A. Richardson, R. de Antueno, R. Duncan, D. W. Hoskin, "Intracellular delivery of bovine lactoferricin's antimicrobial core (RRWQWR) kills T-leukemia cells", *Biochem. Biophys. Res. Commun*. 2009, 388, 736-41.
[3] M. Lahutta, „Efficient and short metod for conjugation of 1-nitro-9-aminoacridine to important peptidyl fragments by solid support snthesis", *Chem. Biodivers*., 2020 (*https://doi.org/10.1002/cbdv.202000702)*.

kontakt: monika.lahutta@gumed.edu.pl

NOWOCZESNE TECHNIKI MIKROSKOPOWE W BADANIACH FORMULACYJNYCH POSTACI LEKU

Barbara Mikolaszek[1], Bartosz Maciejewski[1], Marcin Płaczek[1], Małgorzata Sznitowska[1]

[1]Katedra i Zakład Farmacji Stosowanej, Wydział Farmaceutyczny, Gdański Uniwersytet Medyczny)

Mikroskopia elektronowa (SEM) i mikroskopia konfokalna ze spektroskopią Ramana są coraz powszechniej używane jako techniki komplementarne w analizie postaci leku, w celu nie tylko ich charakterystyki, ale również do określenia przebiegu procesów technologicznych, często złożonych i charakteryzujących się wieloma krytycznymi parametrami wymagających optymalizacji [1-3]. Takie nowoczesne techniki mikroskopowe pozwalają na określenie cech struktury wewnętrznej i powierzchniowej. Prezentacja dotyczy badań nowoczesnych postaci leku: plastrów transdermalnych, liofilizatów doustnych, i powlekanych peletek inkorporowanych w tabletkach.

Analiza SEM silikonowych i poliakrylanowych plastrów transdermalnych pozwoliła na zobrazowanie zmian zachodzących w strukturze powierzchniowej plastra pod wpływem czynników powodujących ich pęcznienie, podczas gdy spektroskopia Ramana wykazała zmiany zachodzące w dystrybucji modelowych substancji czynnych w matrycy, co sugeruje specyficzny mechanizm dyfuzji.

W przypadku kontroli procesu tabletkowania peletek z diklofenakiem sodu powlekanych otoczką dojelitową z użyciem SEM wykazano mechaniczne uszkodzenia filmu polimerowego, a analiza widm Ramana potwierdziła, że diklofenak przestał być chroniony przez ciągłą otoczkę, co uniemożliwiało uzyskanie założonej ochrony przed uwalnianiem w środowisku soku żołądkowego.

Liofilizowane krążki mukoadhezyjne zawierały chlorowodorek lidokainy w matrycy z karmelozy sodowej (CMC). Analiza przy użyciu SEM umożliwiła obrazowanie powierzchni subtelnych struktur liofilizatów i obserwację krystalicznych cząstek lidokainy, natomiast mikroskopia ramanowska dostarczyła komplementarnych danych o dystrybucji substancji leczniczej w strukturach matrycy CMC.

PIŚMIENNICTWO:

[1] Zakowiecki D. i in. Journal of Drug Delivery Science and Technology 2020, 60, 101986.
[2] Mikolaszek, B. i in. Polymers 2020,12, 1520
[3] Maciejewski B. i in. Materials 2020;13(7):1771

kontakt: bmiko@gumed.edu.pl

SKŁAD CHEMICZNY I WŁAŚCIWOŚCI BIOLOGICZNE OWOCÓW I LIŚCI DZIKIEJ RÓŻY

Milena Połumackanycz[1], Mateusz Kaszuba[1], Agnieszka Konopacka[2], Urszula Marzec-Wróblewska[3], Marek Wesołowski[1], Krzysztof Waleron[2], Adam Buciński[3], Agnieszka Viapiana[1]

[1]*Katedra i Zakład Chemii Analitycznej, Wydział Farmaceutyczny, Gdański Uniwersytet Medyczny*
[2]*Katedra i Zakład Mikrobiologii Farmaceutycznej, Wydział Farmaceutyczny, Gdański Uniwersytet Medyczny*
[3]*Katedra Biofarmacji, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu, Collegium Medicum w Bydgoszczy*

Dzika róża (*Rosa canina* L.)stanowi bogate źródło związków fenolowych, wykazujących właściwości prozdrowotne dla organizmu człowieka. Celem pracy była analiza składu chemicznego i właściwości biologicznych dziko rosnących i handlowych próbek dzikiej róży. Badaniom poddano owoce i liście rośliny, zaś do oszacowania jej składu fenolowego wykorzystano chromatografię cieczową sprzężoną ze spektrometrią mas. Właściwości biologiczne (antyoksydacyjne i przeciwbakteryjne) wodnoalkoholowych ekstraktów i naparów sporządzonych z owoców i liści dzikiej róży badano metodą *in vitro*. Wyniki badań wykazały, że dziko rosnące i handlowe owoce *R. canina* są do siebie podobne pod względem zawartości kwasu askorbinowego, całkowitej zawartości fenoli (TPC), całkowitej zawartości flawonoidów (TFC), całkowitej zawartości kwasów fenolowych (TPAC) i aktywności antyoksydacyjnej. W porównaniu z liśćmi, owoce charakteryzowały się niższym stężeniem związków fenolowych, a także mniejszą aktywnością biologiczną. Ponadto najwyższą zawartość TPC, TFC, TPAC, wybranych kwasów fenolowych i flawonoidów, oraz największą aktywnością biologiczną charakteryzowały się napary z liści dzikiej róży. Otrzymane w pracy wyniki potwierdziły, iż dzika róża stanowi bogate źródło związków fenolowych i wykazuje wysoką aktywność biologiczną. Ponadto, wskazano na przydatność liści tej rośliny, które mogą mieć potencjalne zastosowanie w przemyśle spożywczym, farmaceutycznym i kosmetycznym.

kontakt: milena.polumackanycz@gumed.edu.pl

PORÓWNANIE SKŁADU MIKROBIOMU JELITA GRUBEGO PACJENTÓW Z OTYŁOŚCIĄ OLBRZYMIĄ ORAZ OSÓB SZCZUPŁYCH STANOWIĄCYCH GRUPĘ KONTROLNĄ Z WYKORZYSTANIEM ANALIZY METAGENOMICZNEJ

Marta Potrykus[1a], Daria Burandt[2], Agata Janczy[3], Marta Stankiewicz[3], Michał Szymański[1b], Krzysztof Waleron[4], Małgorzata Waleron[5], Jan Gawor[6], Łukasz Kaska[1b], Tomasz Śledziński[2]

[1a] Klinika Chirurgii Ogólnej, Endokrynologicznej i Transplantacyjnej, Wydział Nauk o Zdrowiu, Gdański Uniwersytet Medyczny
[1b] Klinika Chirurgii Ogólnej, Endokrynologicznej i Transplantacyjnej, Wydział Lekarski, Gdański Uniwersytet Medyczny
[2] Katedra i Zakład Biochemii Farmaceutycznej, Wydział Farmaceutyczny, Gdański Uniwersytet Medyczny
[3] Katedra Żywienia Klinicznego, Wydział Nauk o Zdrowiu, Gdański Uniwersytet Medyczny
[4]Katedra i Zakład Mikrobiologii Farmaceutycznej, Wydział Farmaceutyczny, Gdański Uniwersytet Medyczny,
[5]Zakład Ochrony i Biotechnologii Roślin Instytut Biotechnologii Uniwersytetu Gdańskiego, Międzyuczelniany Wydział Biotechnologii UG i GUMed
[6]Instytut Biochemii i Biofizyki PAN

Próbki kału od pięciu otyłych pacjentów i jedną próbkę kontrolną składającą się z materiału zebranego od trzech zdrowych, nieotyłych osobników poddano wstępnej analizie matagenomicznej zmiennego regionu V3-V4 w obrębie genu 16SrDNA. U pacjentów otyłych zaobserwowano zmniejszoną liczbę operacyjnych jednostek taksonomicznych oraz niższą bioróżnorodność na wszystkich analizowanych poziomach taksonomicznych (gromada, rodzina, rodzaj). U otyłych pacjentów zaobserwowano zaburzone proporcje między dominującymi grupami bakterii *Firmicutes* i *Bacterioidetes* w stosunku do próby kontrolnej. Ponadto dominowały tlenowe, Gram(+) bakterie z grupy *Fimircutes*, które mogą zwiększać pobór kalorii z pożywienia dla gospodarza. Grupa beztlenowych bakterii Gram(-) była zredukowana w porównaniu z osobami nieotyłymi. Natomiast zmniejszony udział bakterii beztlenowych z grupy *Bacteriodetes*, które mogą fermentować różne składniki odżywcze, może skutkować kumulacją związków organicznych w jelicie, np. kwasów tłuszczowych, które w nadmiernym stężeniu często ograniczają rozwój innych grup bakterii jelitowych. Efektem zaburzeń poziomów metabolitów bakterii jelitowych może być eliminacja niektórych grup taksonomicznych i zmniejszenie liczby OTU. W grupie badanych nie stwierdzono obecności niezbędnej dla zdrowia rodziny bakterii *Akkermansiaceae,* która reguluje ilość mucyny, odpowiada za szczelność nabłonka jelita cienkiego i wpływa na układ odpornościowy[1]. Zwiększenie przepuszczalności jelitowej prowadzi do rozwoju odpowiedzi zapalnej. Jest to zgodne z obserwacją, że wszyscy otyli uczestnicy badania mieli podwyższony poziom białka C-reaktywnego w surowicy.

PIŚMIENNICTWO:

[1] Hand, T. W., Vujkovic-Cvijin, I., Ridaura, V. K., & Belkaid, Y. “Linking the Microbiota, Chronic Disease, and the Immune System” w: Trends in Endocrinology & Metabolism, 2016, 27(12), 831–843

kontakt: m.potrykus1@wp.pl

TRÓJFUNKCYJNE KOMPOZYTY KOLAGENOWE ZAWIERAJĄCEBIOSZKŁO I MEZOPOROWATY MATERIAŁ KRZEMIONKOWY Z ZAADSORBOWANĄ SUBSTANCJĄ LECZNICZĄ

Adrianna Skwira[1], Adrian Szewczyk[1], Magdalena Prokopowicz[1]

[1]*Katedra i Zakład Chemii Fizycznej, Wydział Farmaceutyczny, Gdański Uniwersytet Medyczny*

Standardowe leczenie bakteryjnego zapalenia tkanki kostnej (*osteomyelitis*) obejmuje chirurgiczne usunięcie tkanki martwiczej oraz długotrwałą terapię systemową wysokimi dawkami antybiotyków [1]. Taka strategia stwarza duże ryzyko wystąpienia ogólnoustrojowych działań niepożądanych. Dlatego szczególną uwagę przykuwają implantowane nośniki leków, dostarczające w sposób kontrolowany substancję leczniczą bezpośrednio do miejsca chorobowo zmienionego [2]. Istotnym aspektem w przypadku materiałów implantowanych jest ich potencjał osteointegracyjny – zdolność do tworzenia trwałego połączenia z tkanką kostną.

W prezentowanym projekcie otrzymano trójfunkcyjne kompozyty kolagenowe (TTK) zawierające: trójwymiarowy, porowaty kolagen stanowiący rusztowanie dla osteoblastów, mezoporowaty materiał krzemionkowy (MMK) pełniący funkcję nośnika modelowej substancji leczniczej – cyprofloksacyny oraz bioaktywny materiał o potwierdzonych właściwościach mineralizacyjnych – bioszkło. TTK zostały otrzymane metodą liofilizacji (24 h, 0.1 mBar) po uprzednim zdyspergowaniu MMK i bioszkła w roztworze stężonego kolagenu typu I. Następnie TKK poddano badaniu dostępności farmaceutycznej oraz ocenie potencjału osteointegracyjnego *in vitro*, obejmującej analizę właściwości mineralizacyjnych w płynie symulującym ludzkie osocze krwi oraz wpływna proliferację, adhezję i różnicowanie ludzkich osteoblastów.

Makroporowate, cylindryczne kompozyty kolagenowe charakteryzowały się korzystnym, modyfikowanym profilem uwalniania substancji leczniczej oraz wysokim potencjałem osteointegracyjnym potwierdzonym poprzez: formowanie na powierzchni kompozytów warstwy apatytowej o składzie i strukturze zbliżonej do naturalnego apatytu kostnego (i), brak cytotoksyczności (ii) oraz promowanie adhezji i różnicowania ludzkich osteoblastów (iii).

Badania realizowane w ramach grantu OPUS 15 nr 2018/29/B/NZ7/00533 przyznanego dr hab. n. farm. M. Prokopowicz przez Narodowe Centrum Nauki oraz projektu POWR.03.02.00-00-I035/16-00

PIŚMIENNICTWO:

[1] K.L. Urish, J.E. Cassat, „*Staphylococcus aureus Osteomyelitis: Bone, Bugs, and Surgery*", w: „*Infection and Immunity*", 2020, 88, 7
[2] A. Skwira, A. Szewczyk, A. Konopacka, M. Górska, D. Majda, R. Sądej, M. Prokopowicz, „*Silica-Polymer Composites as the Novel Antibiotic Delivery Systems for Bone Tissue Infection*", w: *„Pharmaceutics"*, 2019, 12, 1

kontakt: adrianna.skwira@gumed.edu.pl

CHARAKTERYSTYKA OLIGOSACHARYDÓW WYTWARZANYCH PRZEZ BAKTERIE Z RODZAJU PECTOBACTERIUM

Magdalena Smoktunowicz[1], Szymon Dziomba[2], Krzysztof Waleron[1]

[1]*Katedra i Zakład Mikrobiologii Farmaceutycznej, Wydział Farmaceutyczny, Gdański Uniwersytet Medyczny*
[2]*Katedra i Zakład Toksykologii, Wydział Farmaceutyczny, Gdański Uniwersytet Medyczny*

Bakterie wytwarzają różnorodne biopolimery w zależności od dostępności substratów do biosyntezy dostępnych w warunkach wzrostu. Ich funkcje obejmują przyleganie komórek do powierzchni, migrację prokariotów w wodach gruntowych, ochronę przed fagocytozą, przed długotrwałymi skutkami suszy, tworzenie biofilmu, biosorpcję czy krioprotekcję.

Dobrze zbadane (EPS) produkują pałeczki *Enterobacteriales*jak *Escherichia coli* Enterobacter czy *Klebsiella pneumoniae*[2]. Do tego rzędu zaliczane są również pałeczki z rodzaju *Pectobacterium*, których zdolność do tworzenia egzopolisacharydów oraz ich struktura nie została jeszcze gruntownie poznana. Dotychczas zbadano gatunek *Pectobacterium atrosepticas*CRI1043 *oraz Pectobacterium atroseptica* GSPB9205, któ*r*e wytwarzają EPS o szkielecie polisacharydowym składającym się z powtarzającego się trisacharydu [→3)-α-d-Gal*p*-(1→2)-α-d-Man*p*-(1→4)-α-l-Rha*p*-(1→], łańcucha bocznego β-d-Erw-(1→3)-α-d-Gal*p*-(1→przyłączonego do reszty mannopiranozylu w pozycji O-3) [3].

W ramach doświadczenia pilotażowego hodowano 51 szczepów *Pectobacterium* na podłożach stałych z 1% zawartością 13 monocukrów, 2 disacharydów, 3 oligosacharydów oraz 4 cukrów alkoholowych. W czasie 24 godzin egzopolisacharydy wytworzyło 11 szczepów na podłożu z dodatkiem glukozy, 25 szczepów z sacharozą, 2 z ksylozą, 7 ze skrobią, 6 z fukozą, 4 z ramnozą, 3 z laktozą i mannozą oraz jeden na arabitolu. Opracowano metodę ekstrakcji. Podjęto próbę analizy ich składu z wykorzystaniem elektroforezy kapilarnej. Okazało się, że są to zbyt duże cząsteczki i mają silne wiązania międzycząsteczkowe. Dlatego podejście to nie pozwoliło stwierdzić zróżnicowania łańcuchów cukrowych o długości <30 reszt cukrowych.

Dalszym etapem badań będzie analiza EPS za pomocą SDS-PAGE oraz GC/MS. Pozwoli to na poznanie dokładnego składu egzopolisacharydów wytwarzanych przez wyselekcjonowane gatunki *Pectobacterium* oraz określenie potencjalnych różnic międzygatunkowych w biosyntezie cząsteczek egzopolisacharydów.

PIŚMIENNICTWO:

[1] Yang K., Zhang Y., Cai M., Guan R., Neng J., Pi X., Sun P., "In vitro prebiotic activities of oligosaccharides fromthe by-products in Ganoderma lucidum sporepolysaccharide extraction", w: *Royal Society of Chemistry",*2020, 10, 14794
[2]Schmid J., Sieber V., Rehm B., "Bacterial exopolysaccharides: biosynthesis pathways and engineering strategies", w: *"Frontiers in Microbiology"*, 26 May 2015
[3] Gorshkov V.,Islamov B., Petrova O., Burygin G., Sigida E., Shashkov A.,Daminova A., Ageeva M., Idiyatullin B., Salnikov V., Zuev Y., Gorshkova T., Gogolev Y., "Pectobacterium atrosepticum exopolysaccharides: identification, molecular structure, formation under stress and in planta conditions", w: *"Glycobiology",* Volume 27, Issue 11, November 2017
kontakt: magdalena.smoktunowicz@gumed.edu.pl

WYSOKOPRZEPUSTOWA METODA DO DETEKCJI EFEKTÓW DESTABILIZACI STRUKTURALNEJ PRZECIWCIAŁ MONOKLONALNYCH ZAADSORBOWANYCH NA FAZIE STACJONARNEJ W CHROMATOGRAFII PREPARATYWNEJ

Artur Stańczak[1,3], Krystian Baran[2]

[1]*Zakład Biofarmacji i Farmakokinetyki, Katedra Biofarmacji i Farmakodynamiki, Wydział Farmaceutyczny, Gdański Uniwersytet Medyczny*
[2]*Katedra Inżynierii Chemicznej i Procesowej, Wydział Chemiczny, Politechnika Rzeszowska*
[3] *Polpharma Biologics, Gdańsk*

W czasie prac rozwojowych w Polpharma Biologics zaobserwowaliśmy zwiększone straty produktu na etapie preparatywnej chromatografii jonowymiennej. Rozwinięta została szybka metoda pozwalająca ocenić stabilność przeciwciał monoklonalnych (mAb) zaadsorbowanych na złożach kationononowymiennych. Metoda ta wykorzystuje szeroko dostępne w laboratoriach urządzenie do RT-PCR i znacznik fluorescencyjny Orange Sypro. Zastosowanie wyżej wymienionego urządzenia i znacznika pozwoliło przy użyciu techniki spektroskopii fluorescencyjnej określić tak zwaną temperaturę topnienia. Zmiany w temperaturach topnienia zostały zbadane dla różnych warunków adsorpcyjnych i powiązane ze stabilnością białka podczas adsorpcji. Metoda została przetestowana dla dwóch mAbs i kilku złóż kationowymiennych w różnych warunkach pH i stężenia mAb. Badania wykazały, że przeciwciała monoklonalne ulegają destabilizacji w czasie adsorpcji z powodu silnych oddziaływań, co objawia się zwiększoną agregacją i obniżeniem odzysku. Zaobserwowany fenomen zależy od konkretnego złoża i warunków wiązania. Niezależnie od powyższych, obniżenie temperatury topnienia poniżej krytycznej wartości (około 30°C) może stanowić wskaźnik bardzo silnych zmian w strukturze mAb w czasie związania do fazy stacjonarnej. Z uwagi na wysoką przepustowość metodymoże ona być wykorzystywana do badań przesiewowych złóż chromatograficznych i warunków wiązania badanego mAb. Pozwoli to na odrzucenie złóż i warunków, które prowadzą do destabilizacji przeciwciał w czasie adsorpcji a co za tym idzie zwiększoną agregacją i stratami produktu.

PIŚMIENNICTWO:

[1] A.M.-B. Staby, „*Comparison of chromatographic ion-exchange resins - IV. Strong and weak cation-exchange resins and heparin resins*”, J. Chromatogr. A 1069 (2005) 65–77 .
[2] M. Gospodarek,“*Unfolding of a model protein on ion exchange and mixed mode chromatography surfaces*”, J. Chro- matogr. A. 1355 (2014) 238–252 .
[3] R. Gillespie, “*Cation exchange surface mediated denaturation of an aglycosylated immunoglobulin (IgG1)*”, J. Chromatogr. A. 1251 (2012) 101–110 .
[4] H. Luo, “*Effects of salt-induced reversible self-association on the elution behavior of a mono- clonal antibody in cation exchange chromatography”,* J. Chromatogr. A 1362 (2014) 186–193 .
[5] H. Luo, “*Double-peak elution profile of a monoclonal antibody in cation exchange chromatography is caused by histidine-protonation-based charge variants*”, J. Chromatogr. A 1424 (2015) 92–101 .
[6] J. Guo, “*Unfolding and aggregation of a glycosylated monoclonal antibody on a cation exchange column - part I. Chromatographic elution and batch adsorption behawior*”, J. Chromatogr. A. 1356 (2014) 117–128 .
[7] J. Guo, G. Carta , “*Unfolding and aggregation of monoclonal antibodies on cation exchange columns: effects of resin type, load buffer, and protein stability*”, J. Chromatogr. A. 1388 (2015) 184–194 .

kontakt: artur.stanczak@gumed.edu.pl, artur.stanczak@polpharmabiologics.com

OCENA WPŁYWU FUNKCJONALIZACJI MIKROCZĄSTEK FOSFORANU (V) SREBRA NA ICH WŁAŚCIWOŚCI BIOLOGICZNE W MODELU *IN VITRO*

Karol P. Steckiewicz[1], Maciej Jaśkiewicz[2], Szymon Kowalski[3], Wojciech Kamysz[2], Iwona Inkielewicz – Stępniak[1]

[1]*Katedra i Zakład Patofizjologii Farmaceutycznej, Wydział Farmaceutyczny, Gdański Uniwersytet Medyczny*
[2]*Katedra i Zakład Chemii Nieorganicznej, Wydział Farmaceutyczny, Gdański Uniwersytet Medyczny*
[3]*Katedra i Zakład Chemii Medycznej, Wydział Lekarski, Gdański Uniwersytet Medyczny*

Wstęp. Zakażenia związane z implantami dotykają 3-5% pacjentów ortopedycznych, a koszt leczenia tych powikłań w samych Stanach zjednoczonych wynosi 1,86 miliarda dolarów [1]. Nowe biomateriały dzięki swoim unikalnym właściwościom mogą być potencjalnym rozwiązaniem tego problemu. W pracy oceniliśmy właściwości przeciwdrobnoustrojowe i cytotoksyczność mikrocząstek fosforanu (V) srebra (SOMPs) w zależności od kształtu.

Materiały i metody. Właściwości przeciwdrobnoustrojowe zostały zbadane przez określenie minimalnego stężenia hamującego (MIC) oraz minimalnego stężenia eradykującego biofilm (MBEC) względem szczepów referencyjnych. Do oceny potencjalnej cytotoksyczności użyte zostały linie komórkowe kości (MT3T3-E1, Saos-2, hFOB1.19), skóry (HDF) oraz mięśni (C2C12). Cytotoksyczność SOMPs została określona przy użyciu testów MTT i BrdU. Za pomocą cytometrii przepływowej określiliśmy poziom reaktywnych form tlenu (RFT) w komórkach oraz zmiany w dystrybucji cyklu komórkowego. Zmiany w poziomach wybranych białek zostały określone przy użyciu metody western blot, natomiast zmiany w ultrastrukturze komórki zostały określone przy pomocy cytometrii przepływowej.

Wyniki. SOMPs o kształcie sześciennym i sferycznym wykazywały najlepsze właściwości przeciwdrobnoustrojowe. Cytotoksyczność SOMPs zależała od ich kształtu, stężenia i rodzaju linii komórkowej. SOMPs indukowały stres oksydacyjny i stan zapalny, ale nie powodowały zmian w ultrastrukturze komórki [2].

Podsumowanie. Właściwości cytotoksyczne i przeciwdrobnoustrojowe SOMPs zależą od ich kształtu. Najkorzystniejszy profil właściwości, pod kątem zastosowania w ortopedii, wykazują sferyczne SOMPs.

PIŚMIENNICTWO:

[1]Darouiche i in. w: “Treatment of Infections Associated with Surgical Implants,” NEJM, 2004, vol 350, no 14,
[2]Steckiewicz i in, w "Shape-Depended Biological Properties of Ag_3PO_4 Microparticles: Evaluation of Antimicrobial Properties and Cytotoxicity in In Vitro Model—Safety Assessment of Potential Clinical Usage", Oxid. Med. and Cell. Long., vol. 2019, epub.

kontakt: karol.steckiewicz@gumed.edu.pl

LIGANDY RECEPTORA IMIDAZOLINOWEGO TYPU I_2 JAKO POTENCJALNE LEKI PRZECIWBÓLOWE

Damian Szczesny[1], Anna Bałachowska[1], Antoni Nasal[1]

[1]*Zakład Farmakodynamiki, Katedra Biofarmacji i Farmakodynamiki, Wydział Farmaceutyczny, Gdański Uniwersytet Medyczny*

Receptory I_2-imidazolinowe stanowią nieadrenergiczne miejsca wiązania ligandów, zidentyfikowane w różnych strukturach mózgu, a także w wielu tkankach i narządach obwodowych [1]. Ostatnie badania dowodzą istotnej roli ligandów tych receptorów, posiadających budowę imidazolinową, w modulacji odczuwania bólu. Związane jest to najprawdopodobniej z ich wpływem na aktywność enzymu monoaminooksydazy typu A (MAO A), co prowadzi do zmian stężenia takich neuroprzekaźników, zaangażowanych
w przekazywanie bodźców nocyceptywnych, jak serotonina, noradrenalina czy dopamina [2]. Doświadczenia z wykorzystaniem różnych zwierzęcych modeli bólu wskazują na działanie analgetyczne takich związków, jak fenyzolina, 2-BFI, LSL60101 i BU224 [3].

Jednym z najnowszych ligandów receptorów I2-imidazolinowych jest CR4056 - 6-(1H-imidazol-1-ilo)-2-fenylochinazolina. Wyniki badań przedklinicznych potwierdziły skuteczność CR4056 w zwierzęcych modelach bólu neuropatycznego i zapalnego, a także w łagodzeniu hiperalgezji pooperacyjnej i bólu przewlekłego [4,5]. Pochodna ta znajduje się obecnie w II fazie badań klinicznych [6].

W trakcie prezentacji omówiona zostanie rola receptorów imidazolinowych typu I_2 w percepcji bólu, a także dokonany zostanie przegląd imidazolinowych ligandów tych receptorów, ze szczególnym uwzględnieniem CR4056, które mogłyby stanowić nową obiecującą grupę środków analgetycznych.

PIŚMIENNICTWO:

[1] P. Bousquet, A. Hudson, J. A. García-Sevilla, J. X. Li, “Imidazoline receptor system: The past, the present, and the future”, Pharmacological Reviews, 2020, 72, 50–79
[2] J. N. Siemian, K. Wang, Y. Zhang, J. X. Li, “Mechanisms of imidazoline I 2 receptor agonist-induced antinociception in rats: involvement of monoaminergic neurotransmission”, British Journal of Pharmacology, 2018, 175, 1519–1534
[3] J-X. Li , Y. Zhang, „Imidazoline I_2 receptors: Target for new analgesics?”, European Journal of Pharmacology, 2011, 638, 49-56
[4] F. Ferrari, S. Fiorentino, L. Mennuni, P. Garofalo, O. Letari, S. Mandelli, A. Giordani, M. Lanza, G. Casseli, “Analgesic efficacy of CR4056, a novel imidazoline-2 receptor ligand, in rat models of inflammatory and neuropathic pain”, Journal of Pain Research, 2011, 4, 111–125
[5] E. Comi, M. Lanza, F. Ferrari, V. Mauri, G. Caselli, L. C. Rovati, “Efficacy of CR4056, a first-in-class imidazoline-2 analgesic drug, in comparison with naproxen in two rat models of osteoarthritis”, Journal of Pain Research, 2017, 10, 1033–1043
[6] L.C. Rovati, N. Brambilla, T. Blicharski, J. Connell, C. Vitalini, A. Bonazzi, G. Giacovelli, F. Girolami, M. D'Amato, M., “Efficacy and safety of the first-in-class imidazoline-2 receptor ligand CR4056 in pain from knee osteoarthritis and disease phenotypes: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial”, Osteoarthritis and Cartilage, 2020, 28, 22-30

kontakt: damian.szczesny@gumed.edu.pl

PELETKI NA BAZIE MEZOPOROWATEGO MATERIAŁU KRZEMIONKOWEGO – DWUFUNKCYJNE NOŚNIKI CEFAZOLINY SODOWEJ DO TKANKI KOSTNEJ

Adrian Szewczyk[1], Adrianna Skwira[1], Agnieszka Konopacka[2], Rafał Sądej[3], Gavin Walker[4], Magdalena Prokopowicz[1]

[1]Katedra i Zakład Chemii Fizycznej, Wydział Farmaceutyczny, Gdański Uniwersytet Medyczny
[2]Katedra i Zakład Mikrobiologii Farmaceutycznej, Wydział Farmaceutyczny, Gdański Uniwersytet Medyczny
[3]Zakład Enzymologii i Onkologii Molekularnej, Międzyuczelniany Wydział Biotechnologii UG i GUMed
[4]Instytut Bernal, Uniwersytet w Limerick, Irlandia

Od ponad dwudziestu lat implantowane do tkanki kostnej nośniki substancji leczniczych są przedmiotem badań nad ich potencjalnym wykorzystaniem w leczeniu zapalenia kości (*osteomyelitis*) wywołanego infekcją bakteryjną [1]. Na szczególną uwagę zasługują biomateriały dwufunkcyjne, które charakteryzują się przedłużonym uwalnianiem substancji leczniczej oraz właściwościami mineralizacyjnymi umożliwiającymi regenerację ubytku kostnego [2].

Celem projektu było wytworzenie dwufunkcyjnych peletek na bazie mezoporowatego materiału krzemionkowego (MMK) z zaadsorbowaną modelową substancją leczniczą – cefazoliną sodową oraz z dodatkiem hydroksyapatytu (HA) otrzymanego metodą precypitacji wspomaganej promieniowaniem mikrofalowym [3]. Celuloza mikrokrystaliczna, etyloceluloza oraz polidimetylosiloksan zostały użyte jako substancje pomocnicze w procesie wytwarzania peletek metodą granulacji na mokro, ekstruzji i sferonizacji. Peletki poddano analizom farmakopealnym, badaniu dostępności farmaceutycznej, cytotoksyczności względem linii komórkowej ludzkich osteoblastów (hFOB 1.19), aktywności przeciwdrobnoustrojowej względem szczepu *Staphyloccocus aureus* (ATCC 6538) oraz badaniu właściwości mineralizacyjnych w płynie symulującym osocze ludzkie (SBF).

Proces peletyzacji charakteryzowała wysoka wydajność w skali laboratoryjnej, a otrzymane peletki cechowały się satysfakcjonującymi właściwościami mechanicznymi. Zastosowanie MMK umożliwiło wytworzenie peletek o przedłużonym, pięciodniowym profilu uwalniania cefazoliny sodowej z zachowaną aktywnością przeciwdrobnoustrojową. Obecność HA zapewniła peletkom właściwości mineralizacyjne w SBF – po 28 dniach inkubacji obserwowano wytworzenie powierzchniowej warstwy apatytowej o morfologii i składzie zbliżonymi do apatytu kostnego. Peletki nie wykazywały efektu cytotoksycznego *in vitro* względem ludzkich osteoblastów.

Projekt realizowany w ramach grantu OPUS 15 nr 2018/29/B/NZ7/00533 przyznanego M. Prokopowicz przez Narodowe Centrum Nauki

PIŚMIENNICTWO:

[1] Nandi i wsp., „Understanding osteomyelitis and its treatment through local drug delivery system”, Biotechnol. Adv. 34 (2016).
[2] Vallet-Regi i wsp., „Biomaterials against Bone Infection”, Adv. Healthcare Mater. 9 (2020).
[3] Szewczyk i wsp., „Mesoporous silica pellets as bifunctional bone drug delivery system forcefazolin”, Int. J. Pharm. 588 (2020).

kontakt: adrian.szewczyk@gumed.edu.pl

SYNTEZA I WŁAŚCIWOŚCI BIOLOGICZNE NOWYCH POCHODNYCH ARYLOSULFONAMIDU

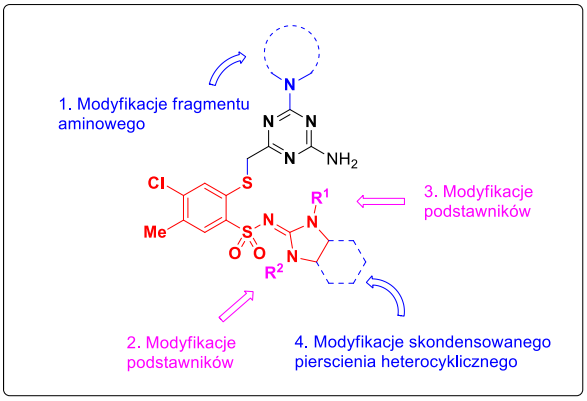
Łukasz Tomorowicz[1], Jarosław Sławiński[1], Beata Żołnowska[1], Krzysztof Szafrański[1], Anna Kawiak[2], Ewa Grzybowska[3]

[1]*Katedra i Zakład Chemii Organicznej, Wydział Farmaceutyczny, Gdański Uniwersytet Medyczny*

[2]*Katedra Biotechnologii, Międzyuczelniany Wydział Biotechnologii UG-GUMed, Abrahama 58, 80-307 Gdańsk*

[3] *Zakład Biochemii, Zakład Onkologii Molekularnej i Translacyjnej, Narodowy Instytut Onkologii ul. Roentgena 5, 02-781 Warszawa*

Jednym z najwcześniej poznanych sulfonamidów przeciwnowotworowych był *N*-(5-chlorochinoksalin-2-ylo)benzenosulfonamid (CQS). W kolejnych latach nastąpił wyraźny postęp w poszukiwaniu nowych sulfonamidów o właściwościach przeciwnowotworowych uwieńczony wprowadzeniem do lecznictwa ich licznych pochodnych, m.in. belinostatu, indisulamu, dabrafenibu, wemurafenibu czy też pozapanibu. Wykorzystując technikę molekuł hybrydowych zsyntetyzowano kilka serii (A-E) pochodnych 2-(4-amino-1,3,5-triazyn-2-ylometylotio)-*N*-(imidazolidyn-2-yliedno)benzeno-sulfonamidu, będących połączeniem dwóch ugrupowań farmakoforowych tj. fragmentu 2,4,6-tripodstawionych pochodnych 1,3,5-triazyny [1] oraz rdzenia 2-merkaptobenzenosulfonamidu (MBSA) [2-4].



Oceny aktywności cytotoksycznej otrzymanych związków dokonano w teście MTT wobec trzech linii komórkowych nowotworów ludzkich: raka okrężnicy(HCT-116), raka piersi (MCF-7) i raka szyjki macicy (HeLa) oraz nienowotworowej linii HaCaT. Wykazano, że badane związki obdarzone są wysoką aktywnością i selektywnością wobec komórek nowotworowych. Wartości IC_{50} przedstawicieli serii A-E (21 związków) zawierały się w przedziale 3,6 – 7,0 µM. Projektowanie *in silico* nowych struktur hybrydowych (A-E) wsparto wyprowadzonymi równaniami QSAR dla poszczególnych linii komórkowych.

PIŚMIENNICTWO:

Liu B., Sum T., Zhou Z., Du L., *Med. Chem*. 2015; 5(3): 131-148.
Sławiński J., *Polish J. Chem*. 2001;75:1309-1316
Sławiński J., *Polish J. Chem*. 2002;76: 937-944.
Sławiński J., Brzozowski Z., *Eur. J. Med. Chem*. 2006; 41: 1180-1189

Kontakt: lukasz.tomorowicz@gumed.edu.pl

CIECZE JONOWE JAKO MODYFIKATORY FAZ RUCHOMYCH W ANALIZACH FARMACEUTYCZNYCH TECHNIKĄ CHROMATOGRAFII CIECZOWEJ

Natalia Treder, Ilona Olędzka, Anna Roszkowska, Tomasz Bączek, Alina Plenis

[1]*Katedra i Zakład Chemii Farmaceutycznej, Wydział Farmaceutyczny, Gdański Uniwersytet Medyczny*

Ciecze jonowe są to związki chemiczne wyróżniające się znikomą prężnością par, wysoką stabilnością termiczną oraz stanem ciekłym w szerokim zakresie temperatur. Kationowo-anionowa struktura występująca w wielu kombinacjach pozwala na dostosowanie ich właściwości fizykochemicznych do określonych potrzeb, stąd są także opisywane jako cząsteczki „projektowalne" [1]. Możliwość wyboru pożądanych właściwości, a także uznanie cieczy jonowych za przyjazne dla środowiska powodują, że są obiektem wzmożonego zainteresowania w wielu obszarach nauki, włączając optymalizację metod analitycznych służących do oznaczania niskich stężeń substancji leczniczych w złożonych matrycach biologicznych. Powszechnie stosowaną techniką w analizie leków jest chromatografia cieczowa, przy czym, aby w pełni kontrolować przebieg rozdzieleń chromatograficznych z udziałem cieczy jonowych, konieczne jest poznanie zachodzących mechanizmów interakcji pomiędzy fazą stacjonarną, fazą ruchomą i oznaczanymi związkami.

W badaniach zastosowano szereg różnorodnych cieczy jonowych jako dodatek do faz ruchomych w oznaczaniu czterech antybiotyków antracyklinowych (doksorubicyny chlorowodorku, epirubicyny chlorowodorku, daunorubicyny chlorowodorku i idarubicyny chlorowodorku) techniką chromatografii cieczowej z detekcją fluorescencyjną (LC-FL). Jako fazy ruchome stosowano mieszaninę acetonitrylu i 0,1% kwasu mrówkowego bądź acetonitrylu i buforu fosforanowego o różnym pH (3, 5, 7). Przeprowadzone analizy LC-FL dostarczyły cennych informacji na temat wpływu stężenia i struktury cieczy jonowych na separację chromatograficzną analitów w zależności od użytych komponentów fazy ruchomej i pH, a także rodzaju użytej kolumny chromatograficznej. Wśród testowanych faz stacjonarnych były zarówno popularne, alkilowe kolumny (C1, C8, C18), jak również fazy fenylowe i fluorofenylowe, które są rzadziej stosowane w oznaczaniu substancji leczniczych. Rodzaj zastosowanej kolumny w znacznym stopniu decydował o wynikach końcowych. Bardziej wrażliwe na dodatek cieczy jonowych okazały się fazy z ugrupowaniem aromatycznym, niż z łańcuchem alkilowym.

PIŚMIENNICTWO:

[1] Treder, N., Bączek, T., Wychodnik, K., Rogowska, J., Wolska, L., Plenis, A. *The Influence of Ionic Liquids on the Effectiveness of Analytical Methods Used in the Monitoring of Human and Veterinary Pharmaceuticals in Biological and Environmental Samples—Trends and Perspectives*,Molecules2020, *25*, 286.

kontakt: natalia.treder@gumed.edu.pl, alina.plenis@gumed.edu.pl

SYNTEZA TRIAZOLIOWYCH PREKURSORÓW KARBENÓW

Paulina Wiśniewska[1], Jarosław Sączewski[1]
[1] *Katedra i Zakład Chemii Organicznej, Wydział Farmaceutyczny, Gdański Uniwersytet Medyczny)*

Procesy biologiczne takie jak oddychanie, replikacja DNA czy przewodzenie nerwowe są możliwe dzięki jonom metali, które pomimo właściwości toksycznych, pełnią kluczową rolę w funkcjonowaniu ponad jednej trzeciej wszystkich białek. Kompleksy metaloorganiczne mogą wpływać na szlaki biochemiczne powodując działanie terapeutyczne. W tym kontekście zainteresowanie środkami cytotoksycznymi niezależnymi od wiązania z kwasami nukleinowymi stale rośnie [1]. Wśród tego typu związków można wymienić metalokompleksy N-heterocyklicznych karbenów (NHC), które wykazują działania przeciwbakteryjne i cytotoksyczne, a przez ostatnie dwie dekady były przedmiotem bardzo intensywnych i nowatorskich badań [2,3,4,5].

Kompleksy NHC charakteryzują się dużą różnorodnością strukturalną oraz zróżnicowanymi sposobami koordynacji metali. Wykazują także zdolność do tworzenia stabilnych kompleksów z metalami przejściowymi o różnych stopniach utlenienia. NHC stały się doskonałymi elementami budulcowymi w chemii medycznej ze względu łatwość ich modyfikacji. Cecha ta pozwala na syntezę szeregu strukturalnie podobnych pochodnych o różnych parametrach fizykochemicznych takich jak lipofilowość, kwasowość i siła wiązania metali. Rezultaty naszych badań wskazują, że nowo otrzymany układ heterocykliczny, tj. chlorek 4-(alkoksykarbonylo)-2-alkilo-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]chinolin-2-iowy, może służyć jako prekursor N-heterocyklicznych karbenów (NHC).

PIŚMIENNICTWO:

[1] Romero-Canelon I., SadlerP.J. “Next-generation metal anticancer complexes: Multitargeting via redox modulation.”, “*Inorganic. Chemistry”*, 2013,52, 12276-12291.
[2] TeyssotM.-L. et al. “Metal-NHC complexes: a survey of anti-cancer properties.”, *“Dalton Transactions”*, 2009,35, 6894-6902.
[3] Liu W., GustR., “Update on metal N-heterocyclic carbene complexes as potential anti-tumor metallodrugs.”, *”Coordination Chemistry Reviews”*, 2016,329, 191-213.
[4] HindiK. M. et al. “The medicinal applications of imidazolium carbene-metal complexes”,“*Chemical Reviews”*,2009,109,3859–3884.
[5] HussainiS. Y. et al. “Recent progress in silver(I)-, gold(I)/(III)- and palladium(II)-N-heterocyclic carbene complexes: A review towards biological perspectives.”, “*Journal of Organometallic Chemistry”,2019*, 882, 96-111.
[6]Benhamou L. et al. “Synthetic routes to N-heterocyclic carbene precursors.”, “*Chemical Reviews”*,2011, 111, 2705-2733.

kontakt: paulina.wisniewska@gumed.edu.pl

BADANIE WŁAŚCIWOŚCI MIKROSFER LIPIDOWYCH– WYBÓR TECHNIK ANALITYCZNYCH I WARUNKÓW PROCESOWYCH

Eliza Wolska, Małgorzata Sznitowska

Katedra i Zakład Farmacji Stosowanej, Wydział Farmaceutyczny, Gdański Uniwersytet Medyczny

Mikrosfery lipidowe SLM są biozgodnym, wielokompartmentowym nośnikiem substancji leczniczych rozważanym jako postać leku (w formie dyspersji wodnej lub proszku) do podawania zarówno miejscowego, jak i ogólnoustrojowego. Główną zaletą SLM jest możliwość zapewnienia przedłużonego uwalniania i działania substancji czynnej.

Podstawowym warunkiem i jednocześnie głównym problemem uzyskania nośnika SLM o wspomnianych właściwościach jest skuteczna i trwała inkorporacja substancji leczniczej do matrycy lipidowej cząstek, co okazuje się trudne nawet w przypadku substancji dobrze rozpuszczalnych w lipidach [1]. Dystrybucja substancji w układzie wielofazowym, jakim są zawiesiny SLM może ulegać zmianie także w czasie przechowywania.

W związku z powyższymi problemami prowadzone są badania mające na celu analizę zachodzących w matrycach lipidowych zjawisk i wzajemnych oddziaływań, skutkujących destabilizacją układu. Prowadzone badania mają na celu wytypowanie najkorzystniejszych technik badawczych do oceny właściwości SLM z wybranymi substancjami czynnymi.

Formulacje SLM, zarówno w postaci płynnej jak i stałej, badane są metodami: spektroskopii Ramana, różnicowej kalorymetrii skaningowej, spektroskopii magnetycznego rezonansu jądrowego czy obrazowane techniką skaningowego mikroskopu elektronowego [2].

Wyniki prowadzonych prac mają w kolejnych etapach pozwolić na wytypowanie najlepszego nowoczesnego narzędzia analitycznego do oceny formulacji SLM i wskazywania czynników decydujących o właściwościach SLM. Tym samym dobór odpowiedniego składu SLM i parametrów wytwarzania będzie szybszy i łatwiejszy.

Badania były częściowo finansowane przez Narodowe Centrum Nauki (Miniatura 2017/01/X/NZ7/01717)

PIŚMIENNICTWO:

[1] Wolska E., Sznitowska M., Chorążewicz J., Szerkus O., Radwańska A., Markuszewski M.J., Kaliszan R., Raczyńska K., ”Ocular irritation and cyclosporine A distribution in the eye tissues after administration of solid lipid microparticles in the rabbit model”. *Eur J Pharm Sci* 2018, 121, 95–105.
[2] Wolska E., Sznitowska M., Krzemińska K., Ferreira Monteiro M.”Analytical techniques for the assessment of drug-lipid interactions and the active substance distribution in liquid dispersions of solid lipid microparticles (SLM) produced *de novo* and reconstituted from spray-dried powders”. *Pharmaceutics* 2020, 12, 664.

kontakt: eliw@gumed.edu.pl

XXVI Konferencja Naukowa Wydziału Farmaceutycznego
Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

26 KONFERENCJA NAUKOWA WYDZIAŁU FARMACEUTYCZNEGO

Prezentacje posterowe
28-29.01.2021

BADANIA ZWIĄZKÓW BIOLOGICZNIE CZYNNYCH W PESTKACH *RUBUS OCCIDENTALIS*L.

Natalia Adamczuk, Piotr Migas, Sylwia Godlewska, Mirosława Krauze-Baranowska

[1]*Katedra i Zakład Farmakognozji, Wydział Farmaceutyczny, Gdański Uniwersytet Medyczny*

Owoce maliny czarnej *Rubusoccidentalis* L. (Rosaceae) są bogatym źródłem metabolitów o aktywności antyoksydacyjnej, przeciwzapalnej i przeciwnowotworowej [1,2]. Surowcem odpadowym otrzymywanym przy produkcji soków z owoców, pozostają pestki maliny czarnej. Skład chemiczny pestek nie jest znany, w przeciwieństwie do pestek maliny właściwej *Rubus idaeus*, które zawierają głównie elagotaniny.

Celem badań było rozpoznanie metodami chromatograficznymi składu chemicznego pestek maliny czarnej odmiany ‘Bristol’.

Do badań otrzymano wyciągi metanolowe z użyciem zakwaszonego metanolu oraz frakcję octanu etylu z wyciągu metanolowego z surowca wstępnie oczyszczonego heksanem. Badania prowadzono z użyciem chromatografii cienkowarstwowej (TLC) i wysokosprawnej chromatografii cieczowej (HPLC-DAD-ESI-MS).

Warunki analiz optymalizowano w oparciu o dobór fazy ruchomej i stacjonarnej – TLC (1D i 2D) oraz dobór kolumny chromatograficznej i profilu elucji gradientowej– HPLC.

W oparciu o otrzymane dane chromatograficzne (wartości R_F, t_R, widma UV i ESI-MS) w badanym materiale ujawniono obecność zespołu antocyjanów – pochodnych cyjanidyny i pelargonidyny, flawonoidów – pochodnych kwercetyny i kemferolu, kwasów fenolowych – pochodnych kwasu cynamonowego i elagotanin, w tym sangwiny H-6.

Przeprowadzone badania chromatograficzne w zakresie jakościowym ujawniły, że pestki maliny czarnej mogą być cennym surowcem roślinnym bogatym w związki polifenolowe.

PIŚMIENNICTWO:

[1] Lee J., Dessett M., Finn C, „Rubus fruit phenolic research: The good, the bad and the confusing” *Food Chem 2012*; 130(4):785-96.
[2] Jean-Gilles D.„„Anti-inflammatory effects of polyphenolic-enriched red raspberry extract in an antigen-induced arthritis rat model”. *J Agric Food Chem*, 2012. 60(23): p. 5755-5762.

kontakt: natalia.adamczuk@gumed.edu.pl

WYKORZYSTANIE METOD PLANOWANIA EKSPERYMENTU DO OPTYMALIZACJI PROCEDURY EKSTRAKCJI MODYFIKOWANYCH NUKLEOZYDÓW I DEOKSYNUKLEOZYDÓW W CELOWANEJ ANALIZIE METABOLOMICZNEJ

Małgorzata Artymowicz[1], Szymon Macioszek[1], Julia Jacyna[1], Joanna Dawidowska[1,2], Gracjana Stachewicz[1,2], Wiktoria Struck-Lewicka[1], Michał J. Markuszewski[1], Danuta Siluk[1]

1. Katedra Biofarmacji i Farmakodynamiki, Wydział Farmaceutyczny, Gdański Uniwersytet Medyczny
2. Katedra i Zakład Medycyny Sądowej, Wydział Lekarski, Gdański Uniwersytet Medyczny

Modyfikowane nukleozydy i deoksynukleozydy stanowią produkty katabolizmu RNA i DNA. Ze względu na brak specyficznych enzymów, związki te nie są ponownie wykorzystywane do syntezy cząsteczek RNA i DNA, nie podlegają metabolizmowi i są wydalane z moczem w formie niezmienionej. Zwiększone przemiany RNA i stres oksydacyjny obserwowane w trakcie zachodzących procesów patofizjologicznych powodują zwiększoną syntezę modyfikowanych nukleozydów i deoksynukleozydów. Uwidacznia się to poprzez wzrost stężenia tych związków w próbkach biologicznych. Z tego powodu, są one uważane za potencjalne markery chorób. Celem badania było opracowanie procedury ekstrakcji do fazy stałej (ang. *Solid Phase Extraction*, SPE) 12 modyfikowanych nukleozydów i deoksynukleozydów. Ze względu na różnice w strukturze tych związków, ich jednoczesna ekstrakcja jest utrudniona. Dlatego wykorzystano mieszane złoże SPE, składające się z sorbentu fenyloboranowego i kationowymiennego. Procedurę zoptymalizowano z użyciem metod planowania eksperymentu (ang. *Design of Experiment*, DoE). Częściowy plan czynnikowy (ang. *FractionalFactorial Design*) użyto do optymalizacji roztworu do kondycjonowania, przemywania i elucji. Następnie zastosowano pełny plan czynnikowy (ang. *Full Factorial Design*). Optymalizowanymi czynnikami były czasy trwania etapów dozowania próbki, przemywania złoża i elucji. Odpowiedzią w obu planach było pole powierzchni analitów. W wyniku analiz ustalono poziomy ocenianych czynników. Zoptymalizowana procedura SPE umożliwiła ekstrakcję modyfikowanych nukleozydów i deoksynukleozydów ze średnim odzyskiem 78,1%.

Projekt finansowany ze środków Narodowego Centrum Nauki (projekt Preludium: 2018/29/N/NZ7/02299).

kontakt: malgorzata.artymowicz@gumed.edu.pl

NIESTACJONARNA FARMAKOKINETYKA KASPOFUNGINY W POPULACJI PACJENTÓW KRYTYCZNIE CHORYCH

Agnieszka Borsuk-De Moor[1], Justyna Sysiak-Sławecka[2], Elżbieta Rypulak[2], Michał Borys[2], Paweł Piwowarczyk[2], Grzegorz Raszewski[3], Dariusz Onichimowski[4], Mirosław Czuczwar[2], Paweł Wiczling[1]

[1]Zakład Biofarmacji i Farmakodynamiki, Gdański Uniwersytet Medyczny
[2]II Klinika Anestezjologii i Intensywnej Terapii, Uniwersytet Medyczny w Lublinie
[3]Zakład Fizjopatologii, Instytut Medycyny Wsi w Lublinie
[4]Katedra Anestezjologii i Intensywnej Terapii, Uniwersytet Warmińsko-Mazurski w Olsztynie

Systemowe infekcje grzybicze są częstym problemem u pacjentów na oddziałach intensywnej terapii i dotyczą zarówno pacjentów o normalnej, jak i obniżonej odporności immunologicznej. Ciężki stan pacjenta, wiele procedur medycznych oraz szerokie zastosowanie antybiotykoterapii predysponują do rozwinięcia infekcji grzybiczej. Kaspofungina jest lekiem przeciwgrzybiczym z grupy echinokandyn często stosowanym w intensywnej terapii ze względu na bezpieczeństwo terapii. W związku z narastającą opornością na leki z grupy echinokandyn, niezbędne są badania nad ich farmakokinetyką i farmakodynamiką w celu odpowiedniego doboru schematów dawkowania. Dane dotyczące farmakokinetyki kaspofunginy u osób krytycznie chorych są ograniczone, szczególnie dla populacji wymagającej pozaustrojowych terapii wspomagających funkcje życiowe. Celem badania był opis farmakokinetyki kaspofunginy w populacji 30 pacjentów krytycznie chorych z podejrzeniem inwazyjnej infekcji grzybiczej, których większość wymagała terapii pozaustrojowej. Do opisu farmakokinetyki kaspofunginy wykorzystano model dwukompartmentowy. Zmienność międzyosobnicza została oszacowana dla klirensu, objętości dystrybucji kompartmentu centralnego i peryferyjnego; uwzględniona została też kowariacja między klirensem a objętością kompartmentu centralnego. Stężenia kaspofunginy monitorowane były dla trzech kolejnych dawek leku, jednak uwzględnienie zmienności parametrów między okazjami nie polepszyło istotnie dopasowania modelu. Model ze zmiennością między okazjami został wykorzystany jednak do diagnostyki modelu. Żadna ze zmiennych towarzyszących nie została zidentyfikowana jako predyktor indywidualnych wartości parametrów farmakokinetycznych. Klirens i objętość dystrybucji kompartmentu centralnego wykazały systematyczną zmianę w czasie, która nie została wyjaśniona przez inne zmienne towarzyszące. Zjawisko to opisane zostało przez trzy osobne wartości klirensu i objętości dystrybucji kompartmentu centralnego dla każdego podania dawki kaspofunginy, przy czym wartości obu parametrów wzrastały dla każdej kolejnej okazji. Otrzymane wyniki sugerują konieczność przeprowadzenia dalszych badań w kierunku niestacjonarności farmakokinetyki kaspofunginy, gdyż oszacowany wzrost wartości klirensu dla trzech kolejnych dawek skutkuje istotnym klinicznie zmniejszeniem ekspozycji na lek.

kontakt: agnieszkabe@gumed.edu.pl

ZWIĄZKI POCHODZENIA ROŚLINNEGO W PREWENCJI ORAZ TERAPII ZAĆMY CUKRZYCOWEJ

Piotr Bramora[1], Katarzyna Szałabska-Rąpała[1], Maria Zych[1], Ilona Kaczmarczyk-Sedlak[1]

[1]Katedra i Zakład Farmakognozji i Fitochemii, Wydział Nauk Farmaceutycznych w Sosnowcu, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

Cukrzyca (*diabetes mellitus*) to choroba cywilizacyjna, na którą szacunkowo cierpi dziś około 400 milionów osób na całej Ziemi [1]. Jednym z najistotniejszych powikłań w przebiegu tej choroby jest zmętnienie soczewki, tzw. zaćma cukrzycowa, prowadząca nieuchronnie do ślepoty. U podstaw nadmienionego procesu patologicznego leży przewlekle utrzymujący się wysoki poziom glukozy we krwi. Wpływa to na powstawanie reaktywnych form tlenu. Dochodzi do zachwiania równowagi prooksydacyjno-antyoksydacyjnej, powszechnie w literaturze określanej mianem stresu oksydacyjnego. Dodatkowo, w homogenatach soczewki notuje się zaburzenia w prawidłowym funkcjonowaniu wewnętrznych mechanizmów obronnych [1,2]. Dlatego, należy dążyć do normalizacji parametrów związanych z fizjologicznym systemem antyoksydacyjnym (aktywność enzymów antyoksydacyjnych: katalazy, dysmutazy ponadtlenkowej, peroksydazy glutationowej oraz poziomu przeciwutleniaczy endogennych), obniżenia poziomu markerów uszkodzeń oksydacyjnych oraz zahamowania nieenzymatycznej glikacji poprzez suplementację związkami o właściwościach przeciwutleniających. Nieustannie poszukuje się substancji pochodzenia naturalnego o właściwościach antyoksydacyjnych, które mogą stać się potencjalnymi lekami w prewencji, bądź terapii zaćmy. Sądzi się, że do owych związków należy zaliczyć m.in. luteinę, zeaksantynę i inne karotenoidy, a także witaminy. Zgromadzono oraz przeanalizowano dostępne artykuły naukowe z ostatnich kilkunastu lat, ukazujące badania na zwierzętach oraz właściwości biologiczne, w tym przeciwutleniające wybranych związków chemicznych pochodzenia naturalnego. Zasadne jest kontynuowanie dalszych eksperymentów w kierunku wykazania potencjalnego działania na naturalne mechanizmy antyoksydacyjne soczewki oka.

Słowa kluczowe: zaćma cukrzycowa, stres oksydacyjny, witaminy

PIŚMIENNICTWO:

[1]Atkinson MA, Eisenbarth GS, Michels AW„Type 1 diabetes”, *„Lancet”*, 2014,383, 9911
[2]Braakhuis AJ, Donaldson CI, Lim JC, Donaldson PJ, „NutritionalStrategies to PreventLensCataract: Current Status and FutureStrategies”, *„Nutrients”*, 2019, 11, 5

kontakt: p.bramora@gmail.com

SUPLEMENTY DIETY Z WITAMINĄ D NA RYNKU POLSKIM W 2020 ROKU

Małgorzata Misztal-Szkudlińska[1], Karolina Cąkała[2], Gabriela Bronowska[2], Piotr Szefer[1], Małgorzata Grembecka[1]

[1]Katedra i Zakład Bromatologii, Wydział Farmaceutyczny, Gdański Uniwersytet Medyczny
[2]Studenckie Koło Naukowe, Katedra i Zakład Bromatologii, Wydział Farmaceutyczny, Gdański Uniwersytet Medyczny

Badania naukowe jednoznacznie wskazują, że populację polską w bardzo dużym stopniu dotyka problem niedoboru witaminy D. Występuje on we wszystkich grupach wiekowych i jednocześnie stanowiglobalny problem zdrowia publicznego [1].W związku z tym Polacy bardzo często sięgają po suplementy diety zawierające witaminę D.

Celem pracy była ocena polskiego rynku pod kątem dostępnych suplementów diety zawierających witaminę D

Badania przeprowadzono w okresie marzec – kwiecień 2020 r. Dane zostały zebrane na podstawie dostępnych informacji na stronach internetowych aptek i sklepów (www.aptekagemini.pl, www.doz.pl, www.cefarm24.pl, www.sklepdietetyczny.pl, www.ekodlaciebie.pl). Analizą objęto 708 suplementów diety dostępnych w sprzedaży oraz posiadających pełne informacje o produkcie. Informacje gromadzone były w arkuszu kalkulacyjnym, w którym charakteryzowano je pod względem: nazwy handlowej, ilości składników i ich rodzaju, nazwy producenta i kraju pochodzenia, postaci w jakiej występuje, zawartości witaminy D w zalecanej dawce, formy witaminy D oraz wskazania do stosowania. Do opracowania wyników wykorzystano program MS Office Excel 2010.

Z badań wynika, że na polskim rynku pojawia się coraz więcej suplementów diety z witaminą D, dzięki którym możliwe jest uzupełnienie niedoborów tej witaminy. Większość z nich są to suplementy wieloskładnikowe (około 70%). Dostępne są suplementy produkowane głównie w Polsce, występujące w postaci tabletek (34%) w przypadku preparatów wieloskładnikowych oraz kapsułek (47%) w przypadku jednoskładnikowych. W analizowanych produktach witamina D występowała najczęściej w dawce 2000 j.m. (40%). Stwierdzono również, że na rynku polskim można wyodrębnić suplementy zarówno ze względu na konkretne wskazanie, np. utrzymanie układu kostnego w dobrej kondycji, jak i na wiek czy płeć, dla których jest przeznaczony, np. dla dzieci, kobiet w ciąży czy seniorów. Na uwagę zasługują również pojawiające się coraz częściej na rynku formy wegańskie, przeznaczone specjalnie dla wegetarian i wegan.

PIŚMIENNICTWO:

[1] Płudowski, P., Misiorowski, W., Konstantynowicz, J., Łukaszkiewicz, J., Marcinowska-Suchowierska, E. (2016). Profilaktyka i leczenie niedoboru witaminy D – wybór właściwych rekomendacji. Postępy Nauk Medycznych.

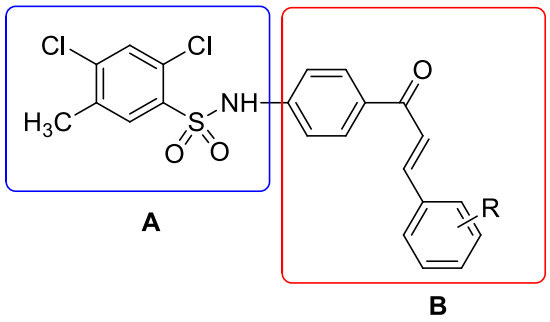
kontakt: malgorzata.misztal-szkudlinska@gumed.edu.pl

SYNTEZA NOWYCH *N*-PODSTAWIONYCH POCHODNYCH 2,4-DICHLOROBENZENOSULFONAMIDU O SPODZIEWANEJ AKTYWNOŚCI BIOLOGICZNEJ

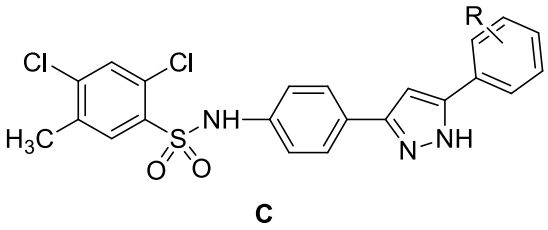
Anita Bułakowska[1], Jarosław Sławiński[1], Rafał Hałasa[2]

[1]*Katedra i Zakład Chemii Organicznej, Wydział Farmaceutyczny, Gdański Uniwersytet Medyczny*
[2]*Katedra i Zakład Mikrobiologii Farmaceutycznej, Wydział Farmaceutyczny, Gdański Uniwersytet Medyczny*

Stworzenie nowego leku jest długotrwałym, wieloetapowym i kosztownym procesem. Ze względu na malejącą skuteczność znanych leków przeciwbakteryjnych oraz działania niepożądane leków przeciwnowotworowych, które wynikają z braku selektywności docelowej i nabytej oporności na leki, trwają wzmożone prace w poszukiwaniu nowych cząsteczek. W ostatnich latach obserwuje się wzrost zainteresowania związkami utworzonymi w wyniku kombinacji różnych grup funkcyjnych. Aktywność pochodnych, które zawierają w swoim szkielecie kilka układów farmakoforowych, stała się bodźcem do syntezy związków hybrydowych. Prezentowane badania włączają się w nurt poszukiwań takich cząsteczek. Szczególną uwagę skierowano na ich aktywność przeciwbakteryjną. Nowe związki zaprojektowano i otrzymano w oparciu o układ 2,4-dichlorobenzenosulfonamidu – farmakofor o szerokim spektrum aktywności (**A**) [1]. W celu uzyskania docelowych związków hybrydowych wprowadzono drugą grupę farmakoforową – chalkon (**B**). Następnie kierując się doniesieniami literaturowymi [2, 3], podjęto prace nad modyfikacją uzyskanych pochodnych w celu otrzymania związków zawierających w swojej strukturze pierścień pirazolu [**C**].



A **B**



C

R = H, 4-Br, 4-Cl, 4-F, 4-CH_3, 2,4-diCH_3, 4-*N*$(CH_3)_2$

Spodziewaną aktywność przeciwbakteryjną 14 otrzymanych pochodnych potwierdzono w testach *in vitro* wobec wybranych bakterii Gram-dodatnich. Otrzymane wyniki wstępne wyłoniły trzy związki aktywne wobec: *S. aureus*, *S. epidermidis*, *C. diphtheriae*, dla których MIC zawierały się w zakresie od 0,98 do 7,80 μg/ml. W kolejnym etapie zbadano aktywność mikrobiologiczną pochodnych względem szczepów klinicznych MRSA.

PIŚMIENNICTWO:
[1] Sławiński J., Żołnowska B., Pirska D., Kędzia A., Kwapisz E., *J. Enz. Inhib. Med. Chem.* (2013) 28, 41-51.
[2] Mert S., Yaglioglu A.S., Demirtas I., Kasimogullari R., Med. Chem. Res. (2014) 23, 1278-1289.
[3] Badgujar J.R., More D.H., Meshram J.S., Indian J. Microbiol. (2018) 58, 93-99.

kontakt: anita.bulakowska@gumed.edu.pl

ROLA FOSFOLIPIDÓW W PATOGENEZIE RAKA PROSTATY

M. Buszewska-Forajta,[1*] P. Pomastowski,[2] F. Monedeiro,[2,3] A. Król-Górniak,[2,3]
P. Adamczyk,[4] B. Buszewski[2,3], M. J. Markuszewski,[1]

[1] *Katedra Biofarmacji i Farmakodynamiki, Wydział Farmaceutyczny, Gdański Uniwersytet Medyczny*

[2] *Centrum Nowoczesnych Technologii, Uniwersytet Mikołaja Kopernika*

[3] *Katedra Chemii Środowiska i Bioanalityki, Wydział Chemii, Uniwersytet Mikołaja Kopernika*

[4] *Oddział Urologii Ogólnej i Onkologicznej, Specjalistyczny Szpital Miejski w Toruniu*

Ostatnie badania wskazują, że metabolizm lipidów jest istotnym czynnikiem przyczyniającym się do rozwoju raka prostaty, jednak szczegółowy mechanizm komórkowy jest nadal nierozpoznany. Niewątpliwie zaburzenia obejmują wiele ścieżek metabolicznych, a ich rozpoznanie umożliwi opracowanie szybkiej i czułej metody diagnostycznej. Zdobyta wiedza może również warunkować zwiększenie skuteczności terapii hormonalnych. Badania przesiewowe obejmują oznaczanie poziomu specyficznego antygenu prostaty (PSA). Ze względu na fakt, że PSA jest to antygen specyficzny dla tkanki ale nie dla jednostki chorobowej rak prostaty jest często błędnie diagnozowany. W tym celu poszukuje się nowych narzędzi, które umożliwią szybką oraz czułą metodę do diagnostyki. Jednym z nowatorskich narzędzi analitycznych jest zastosowanie spektrometrii mas z desorpcją / jonizacją laserową wspomaganą matrycą z analizatorem typu czas przelotu (MALDI-TOF / MS) do analizy lipidów w próbkach moczu.

Głównym celem była ocena analiza lipidomiczna próbek moczu, pobranych zarówno od osób zdrowych, jak i pacjentów z rakiem prostaty z zastosowaniem (MALDI-TOF/MS). Pierwszy etap obejmował opracowanie procedury przygotowania próbki do oznaczania lipidów metodą MALDI-TOF/MS, w zakresie zarówno doboru matrycy (kwas α-cyjano-4-hydroksycynamonowy (HCCA) i kwas 2,5-dihydroksybenzoesowy (DHB)), jak również metody ekstrakcji lipidów (zmodyfikowany Folch oraz Bligh i Dyer). Otrzymane wyniki poddane były zarówno analizie statystycznej jak i chemometrycznej.

Wyniki badań umożliwiły opracowanie metody przygotowania próbki (ekstrakcji oraz właściwego doboru matrycy) do oczyszczania i identyfikacji określonej klasy lipidów w matrycy biologicznej. Zoptymalizowana metoda została zastosowana do porównania profilu lipidowego 143 próbek moczu. Zastosowanie tandemowej spektrometrii mas pozwoliło na identyfikację lizofosfatydylocholiny, fosfatydylocholiny, fosfatydyloetanoloaminy, fosfatydyloinozytolu i triacylogliceroli w próbkach moczu.

Zastosowanie analizy MALDI-TOF/MS oraz analizy statystycznej umożliwiło wyselekcjonowanie metabolitów różnicujących dwie badane grupy (osoby zdrowe i pacjenci z rakiem prostaty).

Badania zostały sfinansowane przez Narodowe Centrum Nauki w ramach grantu Sonata nr. UMO-2016/21 / D / ST4 / 03730.

kontakt: m.buszewska@gumed.edu.pl

DWUWARSTWOWE LAMELKI SZYBKO ROZPADAJĄCE SIĘ W JAMIE USTNEJ Z INKORPOROWANYMI PELETKAMI

Katarzyna Centkowska[1], Magdalena Barzowska, Małgorzata Sznitowska[1]

[1]*Katedra i Zakład Farmacji Stosowanej, Wydział Farmaceutyczny, Gdański Uniwersytet Medyczny*

Lamelki to cienkie filmy polimerowe, które szybko rozpadają się w jamie ustnej (ODF – *orodispersible films*), przeznaczone szczególnie dla pacjentów mających problem z połykaniem, zwłaszcza dla dzieci. Substancja czynna przeważnie inkorporowana jest w formie rozpuszczonej w matrycy jednowarstwowej, obecnie próbuje się do lamelek wprowadzać cząstki stałe, przeważnie w formie zmikronizowanej [1, 2].

Celem pracy była ocena właściwości lamelek dwuwarstwowych z inkorporowanymi dużymi cząstkami stałymi. Badania prowadzono z użyciem sferycznego granulatu – peletek placebo o różnej wielkości: CL100 (d_{50}156 μm) i CL263 (d_{50}263 μm). Takie lamelki wykazują organoleptycznie dużą ziarnistość i dodatkowa warstwa powinna redukować takie odczucie, a ponadto może stanowić nośnik dla substancji korygujących smak.

Lamelki otrzymywano metodą wylewania roztworów polimerów: warstwę podstawową tworzono z hypromelozy (HPMC), a warstwę wierzchnią mieszaninę alkoholu poliwinylowego (AP) oraz powidonu (PVP). Peletki wprowadzano do roztworu HPMC przed wylaniem warstwy podstawowej. Grubość otrzymywanych dwuwarstwowych ODF wynosiła około 120 i 150 μm stosując odpowiednio szczelinę dozowania warstwy podstawnej 500 lub 800 μm.

Przeprowadzono badanie czasu rozpadu in vitro [3]. Udało się otrzymać lamelki dwuwarstwowe z peletkami, charakteryzujące się czasem rozpadu poniżej 180 s. Czas rozpadu zależał od grubości warstwy podstawowej i wielkości inkorporowanych peletek. Zastosowanie mieszaniny AP/PVP pozwala na formowanie ODF charakteryzujących się trwałym połączeniem warstw, co potwierdzono obserwując lamelki z użyciem mikroskopu elektronowego. Otrzymane lamelki posiadają odpowiednie właściwości mechaniczne wykazane w badaniu z zastosowaniem analizatora tekstury.

PIŚMIENNICTWO:

[1] K. Centkowska,E. Ławrecka, M. Sznitowska,„Technology of orodispersiblepolymer films with micronized loratadine - influence of different drug loadings on film properties", Pharmaceutics, 12(2020)

[2]C. Woertz, P. Kleinebudde, Development of orodispersible polymer films containing poorly water soluble active pharmaceutical ingredients with focus on different drug loadings and storage stability, Int. J. Pharm., 493 (2015) 134-145.

[3] I. Speer, D. Steiner, Y. Thabet, J. Breitkreutz, A. Kwade, Comperative study on disintegration methods for oral film preparations, Eur. J. Pharm. Biopharm., 132 (2018) 50-61.

kontakt: katarzyna.centkowska@gumed.edu.pl

OCENA *EX VIVO* FUNKCJI ŚRÓDBŁONKA NERKOWYCH NACZYŃ KRWIONOŚNYCH W MIOGRAFII DRUTOWEJ – BADANIA WSTĘPNE

Gabriela Chyła[1], Ewelina Kreft[1], Maciej Jankowski[1]

[1]*Zakład Chemii Klinicznej, Wydział Farmaceutyczny, Gdański Uniwersytet Medyczny*

Śródbłonek naczyń krwionośnych ulega uszkodzeniu w przebiegu ogólnoustrojowych chorób przewlekłych– cukrzycy, hipercholesterolemii. Poznanie mechanizmów prowadzących do upośledzenia jego funkcji jest istotne dla postepowania terapeutycznego.

Miografia drutowa stanowi inwazyjną metodę oceny funkcji śródbłonka, która umożliwia monitorowanie *ex vivo* poprzecznego napięcia izometrycznego wytwarzanego przez segment naczynia w odpowiedzi na bodźce farmakologiczne[1]. Pozwala to zbadać reaktywność naczyń o średnicy 60–450µm[2].

Celem badań była ocena reaktywności naczyń tętniczych nerek w warunkach *in vitro*normoksji.

Materiałem badanym były fragmenty, najbardziej podatnych naczyń krwionośnych na zaburzeniafunkcji śródbłonka, tętnicy międzypłatowej nerek szczurów Wistar wypreparowanych z izolowanych nerek. Reaktywność na acetylocholinę oraz noradrenalinę określano za pomocą miografu drutowego DMT620M w warunkach normoksji (95% O_2, 5% CO_2)[3].

Tętnice poddawane były stymulacji acetylocholiną, w sekwencji wzrastającego stężenia 0,1–10µM,po ich uprzednim skurczu (około 70%) wywołanym noradrenaliną. Odpowiedź funkcjonalną, rozkurcz wyrażono jako $EC_{50}3{,}97\times10^{-7}\pm1{,}37\times10^{-7}$M.

Planowane jest porównanie reaktywności w stosunku do agonistów P2-receptorów tętnicy międzypłatowej izolowanej od szczurów z indukowaną streptozotocyną cukrzycą trwającą 4 i 12 tygodni. Doświadczenia przeprowadzone zostaną w warunkach normoksji oraz hipoksji (95% N_2, 5% CO_2)[3].

Poznanie stopnia upośledzenia funkcji śródbłonka w cukrzycy zwiększy możliwości zastosowania farmakoterapii dążącej do zachowania prawidłowego przepływu krwi przez naczynia tętnicze nerek, co w konsekwencji opóźni progresję nefropatii cukrzycowej.

PIŚMIENNICTWO:

[1] del Campo L., Ferrer M., „Wire Myography to Study Vascular Tone and Vascular Structure of Isolated Mouse Arteries". w: Andrés V., Dorado B. (red.) „Methods in Mouse Atherosclerosis. Methods in Molecular Biology", tom 1339, Nowy Jork: Humana Press, 2015.
[2] https://animalab.pl/multi-miograf-naczyniowy-620m-1
[3] Braun D, Zollbrecht C, Dietze S, et al., „Hypoxia/Reoxygenation of Rat Renal Arteries Impairs Vasorelaxation via Modulation of Endothelium-Independent sGC/cGMP/PKG Signaling", w: Front Physiol.,2018;9:480.

kontakt: gabriela_chyla@gumed.edu.pl

ROLA INTERWENCJI W POPRAWIE PRZESTRZEGANIA PRZEZ PACJENTÓW HEMODIALIZOWANYCH TERAPII HIPOTENSYJNEJ

Dawidowska J.[1], Dudek I.[2], Stachewicz G.[1], Siluk D.[1], Lizakowski S.[2], Markuszewski M.J.[1]

[1]Katedra Biofarmacji i Farmakodynamiki, Gdański Uniwersytet Medyczny
[2]Katedra i Klinika Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych, Gdański Uniwersytet Medyczny

Przestrzeganie zaleceń terapeutycznych jest szczególnie ważne w leczeniu chorób przewlekłych. Do takich chorób należą przewlekłe choroby nerek (CKD) i nadciśnienie tętnicze. Oba te schorzenia istotnie zwiększają zapadalność na choroby układu krążenia (ChUK) i śmiertelność w porównaniu z populacją ogólną. W dobie wysoce skutecznych leków hipotensyjnych, jednym z najważniejszych elementów skutecznej terapii jest przestrzeganie zaleceń terapeutycznych. Dobra współpraca personelu medycznego z chorym, a co za tym idzie wysoki poziom przestrzegania zaleceń, zależy w dużej mierze od znajomości przez pacjenta istoty jego choroby, zasad postępowania niefarmakologicznego i farmakoterapii.

Wydaje się, że u chorych z CKD, zwłaszcza hemodializowanych, jednoczesne wprowadzenie działań edukacyjnych, uproszczenie schematu leczenia, samokontrola ciśnienia tętniczego oraz szeroko pojęte wsparcie ze strony personelu medycznego i rodziny może znacząco poprawić przestrzeganie zaleceń.

Celem pracy była identyfikacja powszechnie stosowanych leków hipotensyjnych oraz ich metabolitów w próbkach krwi pobranych przed i po interwencji.

Przeprowadzona interwencja polegała na przeprowadzeniu rozmowy z pacjentem na temat znaczenia stosowania się do zaleceń lekarza. Identyfikacji dokonano za pomocą wysokosprawnej chromatografii cieczowej sprzężonej ze spektrometrią mas z analizatorem czasu przelotu(HPLC-TOF-MS).

Poniższe opracowanie ma na celu zbadanie, w jakim stopniu interwencja poprawi przestrzeganie zaleceń terapeutycznych dotyczących stosowania leków hipotensyjnych w grupie pacjentów hemodializowanych.

kontakt: jo.dawidowska@gumed.edu.pl

ZMIANY W PROFILU KWASÓW TŁUSZCZOWYCH U PACJENTÓW Z RAKIEM JELITA GRUBEGO

Katarzyna Duzowska[1], Adriana Mika [1,2], Alicja Pakiet[2], Tomasz Śledziński[1]

[1] Katedra i Zakład Biochemii Farmaceutycznej, Gdański Uniwersytet Medyczny
[2]Katedra Analizy Środowiska, Wydział chemiczny, Uniwersytet Gdański

Nowotwór jelita grubego stanowi trzeci najczęściej występujący nowotwór w Polsce. Biochemicznie charakteryzuje się zmienioną ekspresją genów, aktywnością enzymów oraz generowaniem energii [1].

Celem niniejszej pracy było porównanie profili kwasów tłuszczowych uzyskanych z tkanki nowotworowej oraz surowicy osób chorych na raka jelita grubego ze zdrową kontrolą.

Największe zmiany w profilu kwasów tłuszczowych można zaobserwować w tkance nowotworowej, gdzie zawartości większości kwasów tłuszczowych różniły się istotnie od wyników grupy kontrolnej. Największe różnice odnotowano w grupie nasyconych kwasów tłuszczowych o parzystej liczbie atomów węgla w łańcuchu alifatycznym, jednonienasyconych kwasów tłuszczowych oraz wielonienasyconych kwasów tłuszczowych. Zmiany te wynikają zapewne z preferencji tkanki nowotworowej w pobieraniu wybranych kwasów tłuszczowych z surowicy oraz elongację i syntezę kwasów tłuszczowych *de novo*przez tkankę nowotworową. W surowicy pacjentów występuje tendencja obniżenia zawartości kwasów wielonienasyconych z jednoczesnym ich podwyższeniem w tkance nowotworowej, oraz obecność kwasów 26:0, 26:1 oraz 28:0 w surowicy jedynie osób chorych.

Uzyskane wyniki pozwalają stwierdzić, iż zachorowanie na raka jelita grubego wiąże się ze zmienionymi profilami kwasów tłuszczowych zarówno w tkance nowotworowej jak i w surowicy. Kwasy 26:0, 26:1 oraz 28:0, które stwierdzono wyłącznie w surowicy pacjentów z nowotworem jelita grubego, mogą służyć jako potencjalne biomarkery tej choroby.

PIŚMIENNICTWO:

1. Pakiet, A., Kobiela, J., Stepnowski, P., Sledzinski, T., & Mika, A. (2019). Changes in lipids composition and metabolism in colorectal cancer: a review. Lipids in health and disease, 18(1), 29.

Kontakt: kduzowska@gumed.edu.pl

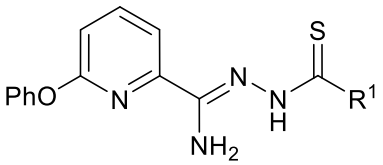
STRUKTURA KRYSTALICZNA NOWYCH POCHODNYCH 6-FENOKSYPIKOLINOAMIDRAZONU O AKTYWNOŚCI TUBERKULOSTATYCZNEJ

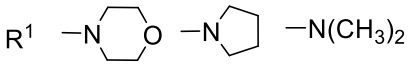
Katarzyna Gobis[1], Dagmara Ziembicka[1], Małgorzata Szczesio[2]

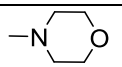
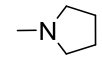
[1]*Katedra i Zakład Chemii Organicznej, Wydział Farmaceutyczny, Gdański Uniwersytet Medyczny*
[2]*Instytut Chemii Ogólnej i Ekologicznej, Wydział Chemiczny, Politechnika Łódzka*

Coraz częściej występująca lekooporność szczepów *Mycobacterium tuberculosis* wobec stosowanych obecnie leków przeciwgruźliczych spowodowała wzrost zainteresowania poszukiwaniem nowych związków tuberkulostatycznych [1,2].W kręgu zainteresowań znalazły się pochodne i analogii najbardziej efektywnego leku przeciwgruźliczego – izoniazydu. W ramach tych poszukiwań przeprowadzono syntezę nowych pochodnych 6-fenoksypikolinoamidrazonu o budowie tiosemikarbazydowej **1-3**. Związki te w badaniach *in vitro* wykazały wysoką aktywność tuberkulostatyczną (MIC 4-16 µg/ml). Podjęto zatem próbę rozwiązania ich struktury krystalograficznej, aby sprawdzić, czy powiązanie pomiędzy budową przestrzenną a aktywnością tuberkulostatyczną tych związków koreluje z przyjętą wcześniej hipotezą [3].

Określono strukturę przestrzenną trzech pochodnych tiosemikarbazydowych. Podstawowe parametry krystalograficzne uzyskanych struktur zestawiono w tabeli poniżej.





Związek	R^1	Grupa przestrzenna	Parametry komórki elementarnej [Å,°]	R1 [%]
1		*Pcnn*	38,0219(5), 12,3665(2), 7,9201(2)	4,0
2		*P2₁/c*	5,0283(1), 22,5544(3), 14,5985(2) 97,451(1)	4,0
3	—N(CH$_3$)$_2$	*Ia*	7,9681(2), 10,9473(2), 18,4774(3) 96,245(2)	2,5

Przeprowadzone badania wykazały, że cząsteczki występują w formie zwitterjonowej, która sprzyja wypłaszczeniu szkieletu i koreluje z aktywnością tuberkulostatczną.

PIŚMIENNICTWO:

[1]T. Jagielski, E. Augustynowicz-Kopeć, Z. Zwolska, „Epidemiologia gruźlicy w perspektywie świata, Europy i Polski”, Wiadomości lekarskie 2010,LXIII,3; 230-246.
[2] Global Tuberculosis Report 2019 Geneva, World Health Organization, 2019. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/329368/9789241565714-eng.pdf?ua=1.
[3] M. L. Główka, D. Martynowski, A. Olczak, C. Orlewska, H. Foks, J. Bojarska, M. Szczesio, J. Gołka, “Planarity of *N′*-(amino-2-pyridylmethylene)-hydrazide carbodithioic acid frame and crystal structure of its methyl ester dihydrate”, *Journal of Chemical Crystallography* 2005, 35, 477-480.

kontakt: kgobis@gumed.edu.pl

METYLOKSANTYNY – POTENCJALNE ZASTOSOWANIE W TERAPII GLEJAKA WIELOPOSTACIOWEGO

Paulina Goździk[1], Michał Klinikowski[1], Fryderyk Wypij[1]

[1]*Katedra i Zakład Biochemii Farmaceutycznej, Wydział Farmaceutyczny, Gdański Uniwersytet Medyczny*

Glejak wielopostaciowy jest jednym z najczęściej występujących nowotworów pierwotnych ośrodkowego układu nerwowego. Obecnie stosowane leczenie polega na chirurgicznym usunięciu guza, chemoterapii i radioterapii. Z uwagi na to, że najczęściej nie ma możliwości uzyskania całkowitej remisji choroby, wciąż prowadzone są badania nad substancjami potencjalnie skutecznymi w leczeniu glejaka. Punkt uchwytu do poszukiwania nowych terapii mogą stanowić zaburzenia niektórych szlaków sygnałowych promujące rozwój tego nowotworu, czego przykładem są zaburzenia działania fosfodiesteraz.

Jedną z badanych grup związków są metyloksantyny takie jak kofeina, teobromina czy teofilina. Udowodniono już, że związki te mogą być z powodzeniem stosowane w leczeniu wielu schorzeń [1][2][3]. Coraz większe zainteresowanie wzbudza ich możliwe działanie przeciwnowotworowe [3][4]. Wykazano, że metyloksantyny regulują wiele procesów komórkowych, na przykład proliferację, migrację czy różnicowanie [3][5][6]. Mogą też wpływać na inhibicję fosfodiesteraz, stąd uważa się, że potencjalnie mogłyby być zastosowane w terapii glejaka. Istnieją nieliczne badania dotyczące wpływu metyloksantyn na komórki tego nowotworu [3][6]. Co więcej, wciąż brakuje danych odnoszących się do specyficzności działania tych związków oraz sposobu oddziaływania na poszczególne fosfodiesterazy. Ponadto, rola niektórych fosfodiesteraz w glejaku także nie została jeszcze opisana.

Niezbędne jest przeprowadzenie kolejnych badań, szczegółowo oceniających mechanizm działania metyloksantyn w komórkach glejaka oraz możliwości zastosowania tych związków w leczeniu tego nowotworu.

PIŚMIENNICTWO:

[1] Lipton R.B. et al.: Caffeine in the management of patients with headache, w: *J Headache Pain*, 2017, 18.
[2] Doyle L.W. et al.: Neonatal Caffeine Treatment and Respiratory Function at 11 Years in Children under 1,251 g at Birth, w: *Am J Respir Crit Care Med*, 2017, 10.
[3] Pérez-Pérez D. et al.: Methylxanthines: Potential Therapeutic Agents for Glioblastoma, w: *Pharmaceuticals*, 2019, 12.
[4]Domvri K. et al.: Potential synergistic effect of phosphodiesterase inhibitors with chemotherapy in lung cancer, w: *J Cancer*, 2017, 8.
[5]Takanaga H. et al.: cAMP-induced astrocytic differentiation of C6 glioma cells is mediated by autocrine interleukin-6, w: *J Biol Chem*, 2004, 279.
[6] Sugimoto N. et al.: Theobromine, the primary methylxanthine found in Theobroma cacao, prevents malignant glioblastoma proliferation by negatively regulating phosphodiesterase-4, extracellular signal-regulated kinase, Akt/mammalian target of rapamycin kinase, and nuclear fact, w: *Nutr Cancer*, 2014, 66.

kontakt: paulina.st@gumed.edu.pl

WIEDZA NA TEMAT SUPLEMENTÓW DIETY ORAZ ZNAJOMOŚĆ PROBLEMU FAŁSZOWANIA LEKÓW WŚRÓD STUDENTÓW KIERUNKU LEKARSKIEGO I INNYCH KIERUNKÓW MEDYCZNYCH.

Stella Grodzicka, Marta Grynberg

STN ISPE Farmacja Przemysłowa, Katedra Farmacji Stosowanej, Wydział Farmaceutyczny, Gdański Uniwersytet Medyczny; Opiekun SKN: prof. dr hab. Małgorzata Sznitowska

Temat suplementów diety oraz problem fałszowania leków jest poruszany w trakcie szkolenia przyszłych farmaceutów na wydziałach farmaceutycznych. Pomimo licznych kampanii społecznych wielu pacjentów nadal nie jest w pełni świadoma tego, jakie ryzyko niesie za sobą zażywanie suplementów diety, które nie podlegają takim samym wymaganiom jakościowym jak leki. Nie mają również wiedzy, jakie niebezpieczeństwa grożą, gdy lek kupowany jest w Internecie lub z innych źródeł. Głównym celem badania było ocenienie poziomu wiedzy studentów kierunków medycznych w dwóch tematach: w temacie suplementów diety oraz na temat problemu fałszowania leków. W 2020r. przeprowadzono ankietę, w której udział wzięło 850 studentów wszystkich lat studiów (I-VI) kierunków medycznych. Z udziału w ankiecie wykluczeni zostali studenci kierunków: farmacji, analityki medycznej, przemysłu farmaceutycznego i kosmetycznego. Chociaż wyniki badania wskazują na znaczną wiedzę na zadane tematy wśród respondentów, to jednak nawet w tej grupie społeczeństwa łatwo spotkać osoby nieświadome zagrożeń lub sposobów ich unikania, co wskazuje na konieczność szerszej edukacji.

Kontakt: stellan@gumed.edu.pl, mgrynberg@gumed.edu.pl

PROFIL KWASÓW TŁUSZCZOWYCH W PRÓBKACH KAŁU U OTYŁYCH PACJENTÓW PRZYGOTOWYWANYCH DO ZABIEGU BARIATRYCZNEGO

Aleksandra Hliwa[1], Agata Janczy[2], Daria Burandt[1], Michał Szymański[3], Łukasz Kaska[3], Tomasz Śledziński[1], Adriana Mika[1]

[1]Katedra i Zakład Biochemii Farmaceutycznej, Wydział Farmaceutyczny, Gdański Uniwersytet Medyczny,
[2]Zakład Towaroznawstwa Żywności, Katedra Żywienia Klinicznego, Wydział Nauk o Zdrowiu z Instytutem Medycyny Morskiej i Tropikalnej, Gdański Uniwersytet Medyczny,
[3]Klinika Chirurgii Ogólnej, Endokrynologicznej i Transplantacyjnej, Gdański Uniwersytet Medyczny

Wprowadzenie: Otyłość stanowi ogromny problem cywilizacyjny. Dane WHO z 2015 roku ukazują, że już co czwarty człowiek na świecie boryka się z otyłością (Body Mass Index, BMI powyżej 35). Jej występowanie zwiększa ryzyko innych schorzeń, takich jak nadciśnienie tętnicze, cukrzyca typu II, a nawet nowotwory[1,2,3]. Do zaburzeń związanych z otyłością należą także zmiany mikrobiomu jelitowego. Bakterie jelitowe produkują metabolity, takie jak kwasy tłuszczowe, które mogą wpływać na stan zdrowia pacjentów. Dla większości chorych jedynym skutecznym leczeniem otyłości jest zabieg bariatryczny, polegający na zmniejszeniu objętości żołądka[1,3].

Materiały i metody: Pobrano próbki kału od dwunastu pacjentów przed planowanym zabiegiem bariatrycznym, a także od grupy kontrolnej – zdrowych ochotników o prawidłowym zakresie BMI. Próbki zostały poddane homogenizacji, a następnie wyekstrahowano z nich lipidy[2,3]. Przeprowadzone w kolejnym etapie, w metylowe pochodne kwasy tłuszczowe były analizowane z wykorzystaniem chromatografu gazowego sprzężonego ze spektrometrem mas -GC-EI-MS QP-2010 SE (SHIMADZU).

Wyniki: Wyniki uzyskane w analizie pokazały zwiększenie ilości parzystowęglowych, nasyconych łańcuchowych kwasów tłuszczowych (ECFA) u grupy badanej w stosunku do kontrolnej o 1/5. Ponadto pacjenci z otyłością, mieli zmniejszoną ilość jednonienasyconych kwasów tłuszczowych (MUFA) w pobranych próbkach.

Wnioski: Zwiększona ilość ECFA wchłaniana z przewodu pokarmowego do krwiobiegu u otyłych pacjentów może przyczyniać się do wzrostu ryzyka sercowo-naczyniowego.

PIŚMIENNICTWO:

[1] Świerczyński, Julian, Śledziński, T.*"The Role of Adipokines and Gastrointestinal Tract Hormones in Obesity. in Principles of Metabolic Surgery."*2012, Springer 53–79
[2] Rose, C., Parker, A., Jefferson, B. &Cartmell, E. „The characterization of feces and urine: A review of the literature to inform advanced treatment technology. " 2015, *Crit. Rev. Environ. Sci. Technol.* 45, 1827–1879
[3] Mika, A. et al. "Short-term effect of one-anastomosis gastric bypass on essential fatty acids in the Serum of obese patients." 2020, *Nutrients* 12.

kontakt: aleksandra.hliwa@gumed.edu.pl

NIECELOWANA ANALIZA METABOLOMICZNA W PUNKTACH CZASOWYCH: ZMIANY W PROFILACH METABOLITÓW W PRÓBKACH MOCZU POBRANYCH PRZED I PO RESEKCJI GUZA PĘCHERZA MOCZOWEGO

Julia Jacyna[1], Marta Kordalewska[1], Małgorzata Artymowicz[1], Marcin Markuszewski[2], Marcin Matuszewski[2], Michał J. Markuszewski[1]

[1]*Katedra Biofarmacji i Farmakodynamiki, Wydział Farmaceutyczny, Gdański Uniwersytet Medyczny*
[2]*Katedra i Klinika Urologii, Wydział Lekarski, Gdański Uniwersytet Medyczny*

Nowotwór pęcherza moczowego (ang. *bladder cancer*, BCa) stanowi dziewiąty pod względem częstości występowania typ nowotworu na świecie [1]. Metody stosowane obecnie w diagnostyce BCa wymagają użycia specjalistycznego sprzętu i powodują dyskomfort pacjenta. Dodatkowo, są one zazwyczaj stosowane dopiero w momencie wystąpienia specyficznych objawów choroby, charakterystycznych dla jej zaawansowanego stadium. Dlatego też, tak istotnym jest poznanie dokładnego patomechanizmu BCa oraz stworzenie nieinwazyjnych i specyficznych metod dla wczesnego diagnozowania choroby.

Prezentowane badanie polegało na przeprowadzeniu niecelowanej analizy metabolomicznej próbek moczu pochodzących od pacjentów ze zdiagnozowanym BCa (*non-muscle invasive BCa*).Badane próbki moczu zostały pobrane w trzech punktach czasowych: przed zabiegiem resekcji guza pęcherza moczowego (ang. *transurethral resection of bladder tumour*, TURBT), dzień po zabiegu oraz dwa tygodnie po zabiegu TURBT. Analizy przeprowadzono za pomocą technik LC-MS (RP i HILIC) oraz GC-MS. Uzyskane zestawy danych poddano ekstrakcji, filtracji i normalizacji. Następnie wykorzystano jednowymiarową i wielowymiarową analizę statystyczną w celu wyselekcjonowania metabolitów, których zmierzone poziomy były istotnie statystycznie różne w badanych punktach czasowych. W efekcie otrzymano panel metabolitów różnicujących profile przed i po resekcji guza pęcherza moczowego. Dodatkowo, otrzymane wyniki porównano z danymi uzyskanymi w wyniku przeprowadzenia niecelowanej analizy metabolomicznej próbek moczu pobranych od chorych ze zdiagnozowanym BCa (*muscle invasive BCa*) i zdrowych (nienowotworowych) ochotników [2].

Uzyskane wyniki mogą wzbogacić wiedzę na temat patomechanizmu BCa oraz uzupełnić informacje pochodzące z analiz metabolomicznych przeprowadzonych w klasycznym układzie grup badanych ‘zdrowy’ *vs.* ‘chory’.

FINANSOWANIE:
Projekt został sfinansowany ze środków Narodowego Centrum Nauki na podstawie decyzji o numerze 2016/23/N/NZ7/02875 oraz zadania badawczego MN finansowanego ze środków MNiSW o numerze 01-0364/08/529.

PIŚMIENNICTWO:
[1] *https://gco.iarc.fr/*, Global Cancer Observatory, International Agency for Research on Cancer, World Health Organization
[2] Julia Jacyna i wsp., „Urinary metabolomic signature of muscle-invasive bladder cancer: a multiplatform approach”, w: *„Talanta”*, 2019, 202, 572-579

kontakt: *julia.jacyna@gumed.edu.pl*, *marta.kordalewska@gumed.edu.pl*, *michal.markuszewski@gumed.edu.pl*

WPŁYW CIECZY JONOWYCH Z 3-METYLIMIDAZOLEM JAKO WSPÓLNYM KATIONEM, JAKO SKŁADNIK ELEKTROLITU POSTAWOWEGO, NA POPRAWĘ SEPARACJI ELEKTROFORETYCZNEJ WYBRANYCH AMIN BIOGENNYCH

Kaczmarczyk N.[1], Ciżewska J.[1], Olędzka I.[1], Miękus N.[1], Bączek T.[1]

[1]*Katedra i Zakład Chemii Farmaceutycznej, Wydział Farmaceutyczny, Gdański Uniwersytet Medyczny*

Ciecze jonowe (ILs) w ciągu ostatnich dwóch dekad coraz częściej stają się dobrą alternatywą dla tradycyjnych rozpuszczalników organicznych, ponieważ charakteryzują się wysoką stabilnością chemiczną i fizyczną, niską lotnością oraz szerokim zakresem zastosowań. Ze względu na fakt, iż aminy biogenne (BAs) są zaangażowane w najpowszechniejsze patologie występujące u ludzi, określenie ich poziomu w matrycy biologicznej jest ważne i pomocne w diagnostyce złożonych i różnorodnych typów nowotworu [1]. Dane literaturowe pokazują, że imidazolowe ciecze jonowe zostały użyte do zapobiegania sorpcji analitów na kwarcowych ścianach kapilary. Obecnie interesującym trendem w elektroforezie kapilarnej jest rola dynamicznego pokrycia ścian kapilary, co zwiększa stabilność powierzchni ściany kapilary i wpływa na powtarzalność wyników [2].Celem badań była ocena wpływu dodatkuILs do elektrolitu podstawowego (BGE) na skuteczność separacji badanych BAs za pomocą micelarnej techniki chromatografii elektrokinetycznej (MEKC). Badania koncentrowały się głównie na cieczach, w których kationem był pierścień imidazolowy z różnymi podstawnikami alkilowymi oraz różnymi anionami. ILs zastosowano jako składnik BGE w czterech zakresach stężeń i przeanalizowano pod kątem poprawy rozdziału elektroforetycznego wybranych amin, takich jak kwas homowanilinowy (HVA), kwas wanilinomigdałowy (VMA), dihydroksyfenyloglikol (DHPG), glikol 3-metoksy-4-hydroksyfenylowy (MHPG), metanefryna (M), normetanefryna (NM), kwas dihydroksyfenylooctowy (DOPAC). Najbardziej obiecującymi cieczami jonowymi wydają się być ciecze z anionem chlorkowym: 1-ethyl-3-methylimidazolium chloride ([EMIM + Cl-], oraz 1-hexyl-3-methylimidazolium chloride [HMIM + Cl-]). Zaobserwowano również poprawę w separacji analitów dla cieczy z anionem heksafluorofosforanowym. Natomiast zwiększenie długości łańcucha w pozycji 1 pierścienia 3-metyloimidazolowego cieczy z anionem heksafluorofosforanowym pomaga w stabilizacji warunków separacji i wpływa na powtarzalność czasów migracji. Najmniej skuteczne okazały się ciecze z anionem tetrafluoroboranowym. Dodatek tych cieczy w wyższych stężeniach do BGE powodowałnajczęściej niestabilny obraz elektroforetyczny, ale także przesunięcie czasów migracji badanych amin, co zmniejszało skuteczność separacji.

PIŚMIENNICTWO:

[1] N. Kossakowska, I. Olędzka, A. Kowalik, N. Miękus, P. Kowalski, A. Plenis, E. Bień, A. Kaczorowska, M., A. Krawczyk, E. Adamkiewicz-Drożyńska, T. Bączek, „Application of SPME supported by ionic liquids for the determination of biogenic amines by MEKC in clinical practice*", Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* 173 (2019) 24-30.

[2] E. Kolobova , L. Kartsova, A. Kravchenko, E. Bessonova, „Imidazolium ionic liquids as dynamic and covalent modifiers ofelectrophoretic systems for determination of catecholamines", *Talanta* 188 (2018) 183–191.

kontakt: natalia.kaczmarczyk@gumed.edu.pl

BADANIA FITOCHEMICZNE Z OCENĄ AKTYWNOŚCI PRZECIWZAPALNEJ IN VITRO LIŚCI I KORZENIA ŻYWOKOSTU LEKARSKIEGO

Kimel Katarzyna, Godlewska Sylwia, Pobłocka-Olech Loretta, Krauze-Baranowska Mirosława

Katedra i Zakład Farmakognozji z Ogrodem Roślin Leczniczych, Wydział Farmaceutyczny, Gdański Uniwersytet Medyczny

Korzeń żywokostu lekarskiego (*Symphytum officinale* L.) obecnie jest wykorzystywany m.in. jako surowiec przeciwzapalny w terapii schorzeń układu mięśniowo-szkieletowego. W związku z obecnością hepatotoksycznych alkaloidów pirolizydynowych, jego stosowanie wg wytycznych EMA jest ograniczone jedynie do aplikacji miejscowej w krótkotrwałych, 10 dniowych, terapiach [1]. Pomimo długotrwałej tradycji stosowania skład chemiczny korzenia oraz liści żywokostu, charakteryzujących się niższą zawartością alkaloidów, wciąż nie został w pełni rozpoznany.

Celem badań była analiza chromatograficzna wyciągów z krajowych surowców otrzymywanych z żywokostu lekarskiego, mianowicie korzenia i liści, oraz ocena ich aktywności antyoksydacyjnej i przeciwzapalnej.

Przeprowadzono analizę jakościową i ilościową związków biologicznie czynnych obecnych w korzeniu żywokostu: alantoiny (0,35-2,11 mg/g) metodą densytometrii-TLC i pochodnych kwasu kawowego z wykorzystaniem HPLC-DAD-UV/Vis – kwasu kawowego (0,09-0,11 mg/g), rozmarynowego (0,49-1,8 mg/g) oraz zidentyfikowanych przez Trifan et al. [2] globoidanów B (0,33-0,92 mg/g) i A (0,2-1,08 mg/g). Obecność globoidanu A potwierdzono w krajowych surowcach – m. in. poprzez jego izolację z wykorzystaniem zautomatyzowanej metody SPE oraz analizę widm MS i NMR (1D i 2D). Ponadto, metodą HPLC-DAD-ESI/MS po raz pierwszy wykazano w liściu żywokostu obecność glikozydoestrów flawonoidowych – 3-O-(6”-malonylo)-glukozydów kemferolu i kwercetyny obok 3-O-glukozydów i 3-O-galaktozydów kemferolu i kwercetyny. Aktywność przeciwutleniającą i przeciwzapalną analizowanych wyciągów oznaczono metodami spektrofotometrycznymi (DPPH, ABTS, FRAP) oraz bioautografii-TLC (DPPH, układ ryboflawina-światło-NBT i test hamowania oksydazy ksantynowej).

PIŚMIENNICTWO:

[1] European Medicine Agency. Assessment report on Symphytum officinale L., radix. Committee on Herbal Medicine Products (HMPC): 2015.
[2] Trifan A, Skalicka-Wozniak K, Granica S i wsp, Symphytum officinale L.: Liquid-liquid chromatography isolation of caffeic acid oligomers and evaluation of their influence on pro-inflammatory cytokine release in LPS-stimulated neutrophils, w: “Journal of Ethnopharmacology” 2020, 262(15).

kontakt: kimkas@gumed.edu.pl

AKTYWNOŚĆ CYTOTOKSYCZNA SYNTETYCZNYCH KOMPLEKSÓW OKSOWANADU(IV) WOBEC KOMÓREK NOWOTWOROWYCH WYWODZĄCYCH SIĘ Z PRZEWODU TRZUSTKOWEGO

Szymon Kowalski[1], Artur Sikorski[2], Aleksandra Tesmar[3], Iwona Inkielewicz-Stępniak[1]

[1]Katedra i Zakład Patofizjologii Farmaceutycznej, Wydział Farmaceutyczny,, Gdański Uniwersytet Medyczny
[2]Katedra Chemii Fizycznej, Wydział Chemii, Uniwersytet Gdański
[3]Katedra Chemii Ogólnej i Nieorganicznej, Wydział Chemii, Uniwersytet Gdański

Nowotwór trzustki stanowi siódmą przyczynę zgonów wśród pacjentów onkologicznych. Bardzo niski wskaźnik 5-letniego przeżycia wynika z późnej diagnozy jak i z minimalnej skuteczności stosowanej farmakoterapii [1]. W ostatnich latach wykazano, że związki wanadu wykazują aktywność przeciwnowotworową, chociaż dokładny molekularny mechanizm ich działania nie został poznany [2, 3].

W ramach współpracy z Uniwersytetem Gdańskim, zaprojektowaliśmy i zsyntetyzowaliśmy 3 nowe kompleksy oksowanadu(IV) zawierające w swojej strukturze 2-amino-3-hydroksypirydynę (V1-V3). Aktywność cytotoksyczna wobec komórek nowotworowych trzustki (PANC-1 i MIA PaCa2) została oznaczona za pomocą testu MTT, działanie antyproliferacyjne za pomocą testu BrdU a komórki nekrotyczne/późno apoptotyczne za pomocą testu LDH . Cytometria przepływowa została wykorzystana w celu oznaczenia poziomu reaktywnych form tlenu (RFT), komórek apoptotycznych oraz mitochondrialnego potencjału błonowego (MMP). Zmiany na poziomie ultrastrukturalnym zaobserwowaliśmy za pomocą transmisyjnego mikroskopu elektronowego.

Analiza uzyskanych wyników wykazała zbliżoną aktywność cytotoksyczną wszystkich kompleksów wanadu. Dalsze badania kompleksu V3 wykazały działanie antyproliferacyjne, wzrost poziomu RFT oraz indukcję apoptozy wraz ze spadkiem MMP w komórkach nowotworowych trzustki. Na poziomie ultrastrukturalnym zaobserwowaliśmy obrzmiałe mitochondria z uszkodzonymi grzebieniami a także obkurczone komórki ze skondensowaną cytoplazmą będącą charakterystyczną zmianą towarzyszącą apoptozie.

Nasze badania wskazują na potencjał terapeutyczny kompleksów wanadu w leczeniu nowotworu trzustki i stanowią podstawę do dalszych bardziej zaawansowanych badań *in vivo*.

PIŚMIENNICTWO:

[1] Rawla P et al., „Epidemiology of Pancreatic Cancer: Global Trends, Etiology and Risk Factors”,World J. Oncol., 2019, 10, 10-27.
[2] Rehder, D, “Implications of Vanadium in Technical Applications and Pharmaceutical Issues.” Inorganica Chimica Acta., 2017, 455, 378-389.
[3] Kowalski S et al., „Molecular and Cellular Mechanisms of Cytotoxic Activity of Vanadium Compounds against Cancer Cells”, Molecules, 2020, 25.7, 1757.

kontakt: szymon.kowalski@gumed.edu.pl

OCENA KLINICZNA I ANALITYCZNA OZNACZANIA TROPONINY I W TRYBIE POCT

Ewelina Kreft[1,3], Agnieszka Kuchta[1], Kornelia Sałaga-Zaleska[1,3], Małgorzata Dąbrowska[3], Mariusz Siemiński[2], Maciej Jankowski[1]

[1]Zakład Chemii Klinicznej, Wydział Farmaceutyczny, Gdański Uniwersytet Medyczny
[2]Katedra i Klinika Medycyny Ratunkowej,Wydział Nauk o Zdrowiu z Instytutem Medycyny Morskiej i Tropikalnej, Gdański Uniwersytet Medyczny
[3]Centralne Laboratorium Kliniczne, Uniwersyteckie Centrum Kliniczne

Badanie stężenia troponiny I (TnI) – białka uwalnianego przez niedokrwione kardiomiocyty – jest uznanym markerem wystąpienia ostrego niedokrwienia mięśnia sercowego (AMI), szczególnie bez uniesienia odcinka ST w elektrokardiogramie. Szybka diagnostyka AMI pozwala na wdrożenie odpowiedniego postępowania leczniczego. Analizatory POCT (*Point of Care Testing*) umożliwiają uzyskanie wyniku stężenia TnI w krótszym czasie w porównaniu do oznaczeń na analizatorach w laboratorium. Celem pracy była ocena analityczna i kliniczna oznaczania TnI na analizatorze POCT.

U pacjentów (n=259) przyjętych do Klinicznego Oddziału Ratunkowego Uniwersyteckiego Centrum Klinicznego w Gdańsku z podejrzeniem zawału mięśnia sercowego oznaczono stężenie POC TnI na analizatorze POCT (AQT 90, Radiometer) i hsTnI na analizatorze odniesienia w Centralnym Laboratorium Klinicznym (Alinity ci, Abbott). Na podstawie badań klinicznych, obrazowych i laboratoryjnych pacjentów klasyfikowano: z ostrym niedokrwieniem mięśnia sercowego (AMI, n =38) i bez ostrego niedokrwienia mięśnia sercowego (non-AMI, n=221).

Zgodność analityczna wyników oznaczania TnI w porównaniu do punktów odcięcia dla poszczególnych metod wyniosła 86% dla grupy AMI i 87% dla obu grup. Spośród 38 pacjentów AMI, u 32 stwierdzone stężenie POC TnI wyższe od punktu odcięcia (czułość diagnostyczna na poziomie 84%), a 33 dla hsTnI (czułość diagnostyczna na poziomie 86%).

Badana metoda oznaczania TnI w trybie POCT wykazała się czułością diagnostyczną porównywalną z metodą odniesienia. Biorąc pod uwagę czas od pobrania krwi do uzyskania wyniku w trybie POCT w porównaniu do metody tradycyjnej, wydaje się narzędziem diagnostycznym użytecznym klinicznie.

kontakt: ewelina.kreft@gumed.edu.pl

WPŁYW ZABIEGU AFEREZY LIPOPROTEIN NA APOLIPOPROTEINY ZWIĄZANE Z CZĄSTKAMI HDL U CHORYCH Z HIPERCHOLESTEROLEMIĄ RODZINNĄ

Agnieszka Grzeszczak[1] , Agnieszka Kuchta[2], Agnieszka Mickiewicz[3], Ewa Wieczorek[2], Marcin Gruchała[3], Maciej Jankowski[2]

[1] *Studenckie Koło Naukowe przy Zakładzie Chemii Klinicznej, Gdański Uniwersytet Medyczny*
[2] *Zakład Chemii Klinicznej, Gdański Uniwersytet Medyczny*
[3] *I Katedra i Klinika Kardiologii, Gdański Uniwersytet Medyczny*

Afereza lipoprotein (LA) jest pozaustrojową metodą terapeutyczną, która polega na mechanicznym usunięciu z krążenia aterogennych cząstek LDL[1]. Mimo selektywności aferezy w usuwaniu frakcji LDL, podczas zabiegu dochodzi także do redukcji ilości cząstek HDL, które wykazują działanie przeciwmiażdżycowe[2]. Wpływ aferezy na subpopulacje HDL oraz ilościowe i jakościowe zmiany ich składu pozostaje jednak niejednoznaczny.

Celem prezentowanej pracy była ocena wpływu pojedynczego zabiegu aferezy na apolipoproteiny związane z cząstkami HDL.

W badaniu uczestniczyło 9 chorych z hiperchlesterolemią rodzinną, u których wykonano regularny zabieg LA. Materiałem do badań była surowica uzyskana bezpośrednio przed, i po zabiegu aferezy. W celu izolacji cząstek HDL wykorzystano metodę precypitacyjną, a następnie uzyskaną frakcję poddano dializie w celu wyeliminowania interferencji w oznaczeniach apolipoprotein. Oceny wpływu aferezy na apolipoproteiny cząstek HDL dokonano na podstawie oznaczenia metodą immunonefelometryczną apolipoproteiny AI (apoAI), apolipoproteiny AII (apoAII) oraz apolipoproteiny E (apoE)

Uzyskane wyniki pokazały, że podczas pojedynczego zabiegu aferezy dochodzi spadku stężenia wszystkich badanych apolipoprotein związanych z HDL, jednak w różnym stopniu. Stężenie apoAI i apoAII obniżyło się w jednakowym stopniu co cholesterol HDL, średnio o 15%, natomiast stężenie apoE średnio o 46%.

Otrzymane wyniki wskazują na preferencyjne usuwanie cząstek HDL bogatych w apoE, czego skutkiem może być modyfikacja przeciwmiażdżycowych właściwości frakcji HDL.

PIŚMIENNICTWO:

[1] Thompson G, Parhofer KG: Current Role of Lipoprotein Apheresis. Current atherosclerosis reports 2019, 21:26-26.
[2] Mellwig KP, Pulawski E, Horstkotte D, van Buuren F: Lipid apheresis: oxidative stress, rheology, and vasodilatation. Clin Res Cardiol Suppl 2012, 7:45-49.

kontakt: adres e-mail agnieszka.kuchta@gumed.edu.pl

OPRACOWANIE NOWYCH PROCEDUR LC-FL DO OZNACZANIA WYBRANYCH LEKÓW CYTOSTATYCZNYCH W PŁYNACH USTROJOWYCH I ICH ZASTOSOWANIE W PRAKTYCE KLINICZNEJ

Olga Maliszewska [1], Natalia Treder [1], Ilona Olędzka [1], Piotr Kowalski [1], Natalia Miękus [1], Tomasz Bączek [1], Ewa Bień [2], Małgorzata Anna Krawczyk [2], Alina Plenis [1]

[1] *Katedra i Zakład Chemii Farmaceutycznej, Wydział Farmaceutyczny, Gdański Uniwersytet Medyczny*
[2]*Katedra i Klinika Pediatrii, Hematologii i Onkologii, Wydział Lekarski, Gdański Uniwersytet Medyczny*

Antybiotyki antracyklinowe, do których należą doksorubicyna, epirubicyna i idarubicyna, to leki cytostatyczne stosowane w leczeniu nowotworów m.in. chłoniaka Hodginga, mięsaków oraz wielu innych. Do głównych skutków ubocznych działania antracyklin należą kardiotoksyczność, mielosupresja i wymioty. Aby zwiększyć efektywność leczenia onkologicznego, a także zminimalizować ryzyko występowania działań niepożądanych istotne jest kontrolowanie poziomu stężenia tych leków w płynach ustrojowych.

Celem badań było opracowanie dokładnych i precyzyjnych metod opartych na chromatografii cieczowej z detekcją fluorescencyjną (LC-FL) do oznaczania doksorubicyny, epirubicyny i idarubicyny w moczu i osoczu krwi ludzkiej jako konkurencyjnych narzędzi analitycznych do zastosowania w praktyce klinicznej.

W trakcie optymalizacji procedury przygotowania próbek do analizy testowano wiele metod opartych na deproteinizacji, ekstrakcji ciecz-ciecz (LLE), ekstrakcji do fazy stałej (SPE) oraz mikroekstrakcji do fazy stałej (SPME). Ostatecznie, dla wszystkich badanych antracyklin wybrano SPE z użyciem kolumienek HLB jako najbardziej efektywną procedurę przygotowania prób.

Uzyskane ekstrakty analizowano metodą LC-FL, dla której zoptymalizowano parametry chromatograficzne. Powyższe procedury poddano walidacji, a uzyskane dane potwierdziły, że spełniają kryteria FDA i ICH dla metod analitycznych. Wydajność absolutna dla wszystkich badanych leków wynosiła ponad 95,9 %, Następnie, opracowane procedury SPE-LC-FL zostały zastosowane w praktyce klinicznej do monitorowania stężenia doksorubicyny, idarubicyny oraz epirubicyny u pacjentów pediatrycznych z chorobą nowotworową [1-3].

PIŚMIENNICTWO:

[1] O. Maliszewska, A. Plenis, I. OIędzka, P. Kowalski, N. Miękus, E Bień, M.A. Krawczyk, E. Adamkiewicz-Drożyńska, T. Bączek, "Optimization of LC method for the quantification of doxorubicin in plasma and urine samples in view of pharmacokinetic, biomedical and drug monitoring therapy studies", J. Pharm. Biomed Anal., 2018, 158, 376 – 385

[2] N. Treder, O. Maliszewska, I. Olędzka, P. Kowalski, N. Miękus, T. Bączek, E. Bień, M.A. Krawczyk, E. Adamkiewicz-Drożynska, A. Plenis, "Development and validation of a high-performance liquid chromatographic method with a fluorescence detector for the analysis of epirubicin in human urine and plasma, and its application in drug monitoring", J. Chromatogr. B, 2020, 1136, 121910

[3] O. Maliszewska, N. Treder, I. Olędzka, P. Kowalski, N. Miękus, T. Bączek, W. Rodzaj, E. Bień, M.A. Krawczyk, A. Plenis, "Sensitive Analysis of Idarubicin in Human Urine and Plasma by Liquid Chromatography with Fluorescence Detection: An Application in Drug Monitoring", *Molecules*,2020, *25*(24), 5799; https://doi.org/10.3390/molecules25245799

kontakt: olga.maliszewska@gumed.edu.pl

OCENA BEZPIECZEŃSTWA SPOŻYCIA DZICZYZNY POD KĄTEM ZAWARTOŚCI RTĘCI

Małgorzata Misztal-Szkudlińska[1], Bartosz Cieślik[2], Piotr Konieczka[2], Piotr Szefer[1], Małgorzata Grembecka[1]

[1]Katedra i Zakład Bromatologii, Wydział Farmaceutyczny, Gdański Uniwersytet Medyczny
[2]Katedra Chemii Analitycznej, Wydział Chemiczny, Politechnika Gdańska,

Powszechnie uważa się, że żywność pochodzenia naturalnego jest zdrowsza od żywności przetworzonej, jednakże w rzeczywistości może ona zawierać liczne substancje szkodliwe, tak pochodzenia antropogenicznego wynikające z zanieczyszczenia środowiska jak i występujących naturalnie. W związku z tym niezbędna jest jej kontrola jakości i bezpieczeństwa dla zachowania zdrowia potencjalnych konsumentów.

Celem pracy była ocena bezpieczeństwa spożycia tkanek jadalnych ptaka łownego – łyski zwyczajnej pod kątem zawartości rtęci.

Materiał badawczy stanowiły mięśnie i wątroba 51. łysek zwyczajnych (*Fulica atra*), ptaków łownych. Materiał pozyskano podczas odstrzałów redukcyjnych. Próbki zostały zliofilizowane, zhomogenizowanie oraz oznaczone metodą atomowej spektroskopii absorpcyjnej techniką zimnych par (MA 3000). W celu sprawdzenia poprawności otrzymanych wyników wykorzystano dwa certyfikowane materiały odniesienia, dla których otrzymano zadawalające odzyski, bliskie 100%.

Średnia zawartość rtęci w tkance mięśniowej wynosiła 85,9±41,0 ng/g s.m. (23,1±10,65 ng/g m.m.) natomiast w wątrobach 172,2±123,4 ng/g s.m. (52,2±32,0 ng/g m.m.). Stwierdzono statystycznie istotne różnice pomiędzy stężeniami Hg a badanymi narządami i tkankami (test U Manna - Withney'a, $p<0,05$). Jednocześnie nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie pomiędzy badanymi tkankami a wiekiem i płcią badanych ptaków.

Tolerowane tygodniowe pobranie (PTWI) THg według WHO wynosi 0,3 mg (5 µg/kg masy ciała), z czego maksymalnie 0,2 mg (3,3 µg/kg masy ciała) może pochodzić z MeHg [1, 2]. Stwierdzono, że 100 gramowa porcja mięsa lub wątroby z łyski nie przekracza PTWI i jest bezpieczna do spożycia dla osoby dorosłej o średniej masie ciała 70 kg.

PIŚMIENNICTWO:
[1] EU Commission, 2006. Commission Regulation (EC) No 1881/2006 of 19 December 2006 Setting Maximum Levels for Certain Contaminants in Foodstuff (2006R1881-EN-01.09. 2014-014.001-1).

[2] WHO. 2011. Guidance for Identifying Populations at Risk From Mercury Exposure. WHO Geneva.

kontakt: malgorzata.misztal-szkudlinska@gumed.edu.pl

SUPLEMENTY DIETY Z WITAMINĄ D NA RYNKU POLSKIM W 2020 ROKU

Małgorzata Misztal-Szkudlińska[1], Karolina Cąkała[2], Gabriela Bronowska[2], Piotr Szefer[1], Małgorzata Grembecka[1]

[1]Katedra i Zakład Bromatologii, Wydział Farmaceutyczny, Gdański Uniwersytet Medyczny
[2]Studenckie Koło Naukowe, Katedra i Zakład Bromatologii, Wydział Farmaceutyczny, Gdański Uniwersytet Medyczny

Badania naukowe jednoznacznie wskazują, że populację polską w bardzo dużym stopniu dotyka problem niedoboru witaminy D.Występuje on we wszystkich grupach wiekowych i jednocześnie stanowiglobalny problem zdrowia publicznego [1]. W związku z tym Polacy bardzo często sięgają po suplementy diety zawierające witaminę D.

Celem pracy była ocena polskiego rynku pod kątem dostępnych suplementów diety zawierających witaminę D

Badania przeprowadzono w okresie marzec – kwiecień 2020 r. Dane zostały zebrane na podstawie dostępnych informacji na stronach internetowych aptek i sklepów (www.aptekagemini.pl, www.doz.pl, www.cefarm24.pl, www.sklepdietetyczny.pl, www.ekodlaciebie.pl). Analizą objęto 708 suplementów diety dostępnych w sprzedaży oraz posiadających pełne informacje o produkcie. Informacje gromadzone były w arkuszu kalkulacyjnym, w którym charakteryzowano je pod względem: nazwy handlowej, ilości składników i ich rodzaju, nazwy producenta i kraju pochodzenia, postaci w jakiej występuje, zawartości witaminy D w zalecanej dawce, formy witaminy D oraz wskazania do stosowania. Do opracowania wyników wykorzystano program MS Office Excel 2010.

Z badań wynika, że na polskim rynku pojawia się coraz więcej suplementów diety z witaminą D, dzięki którym możliwe jest uzupełnienie niedoborów tej witaminy. Większość z nich są to suplementy wieloskładnikowe (około 70%). Dostępne są suplementy produkowane głównie w Polsce, występujące w postaci tabletek (34%) w przypadku preparatów wieloskładnikowych oraz kapsułek (47%) w przypadku jednoskładnikowych. W analizowanych produktach witamina D występowała najczęściej w dawce 2000 j.m. (40%). Stwierdzono również, że na rynku polskim można wyodrębnić suplementy zarówno ze względu na konkretne wskazanie, np. utrzymanie układu kostnego w dobrej kondycji, jak i na wiek czy płeć, dla których jest przeznaczony, np. dla dzieci, kobiet w ciąży czy seniorów. Na uwagę zasługują również pojawiające się coraz częściej na rynku formy wegańskie, przeznaczone specjalnie dla wegetarian i wegan.

PIŚMIENNICTWO:

[1] Płudowski, P., Misiorowski, W., Konstantynowicz, J., Łukaszkiewicz, J., Marcinowska-Suchowierska, E. (2016). Profilaktyka i leczenie niedoboru witaminy D – wybór właściwych rekomendacji. Postępy Nauk Medycznych.

kontakt: malgorzata.misztal-szkudlinska@gumed.edu.pl

TESTY UWALNIANIA IN VITRO (IVRT) – JAKO STRATEGIA OCENY BIORÓWNOWAŻNOŚCI MIEJSCOWYCH PRODUKTÓW DERMATOLOGICZNYCH

Maria Ostrowska [1,2], Marzenna Rościak [1], Krzysztof Cal [2]

[1] *Dział Badań i Rozwoju, Medana Pharma S.A.*

[2] *Katedra i Zakład Farmacji Stosowanej, Wydział Farmaceutyczny, Gdański Uniwersytet Medyczny*

Podstawowym wymogiem wprowadzenia leku generycznego (odtwórczego) na rynek jest udowodnienie jego podobieństwa z lekiem oryginalnym. W celu potwierdzenia braku różnic między lekiem odtwórczym a oryginalnym wykonuje się różnego rodzaju testy mające symulować zachowanie się produktów od momentu wytworzenia do końca ich daty ważności oraz istotę uwalniania, wchłaniania i działania substancji w nich zawartych na organizm człowieka. Ocena biorównoważności produktów do stosowania miejscowego nieprzeznaczonych do wchłaniania do krążenia ogólnego stanowi ogromne wyzwanie. W szczególności dermatologiczne produkty do stosowania miejscowego, takie jak kremy, maści, żele. Kliniczne badanie biodostępności i terapeutycznej równoważności odpowiada na pytania czy oba produkty są tak samo bezpieczne i efektywne oraz czy mają tak samo skuteczne działanie. Jest to najprostsze lecz zarazem najbardziej kosztowne i czasochłonne rozwiązanie.

Coraz częściej innowacyjna aparatura i techniki analityczne pozwalają firmom farmaceutycznym powoływać się na wykonane w warunkach laboratoryjnych badania in vitro, a tym samym dają możliwość odstąpienia od badań klinicznych.

Testy uwalniania *in vitro* (IVRT) są najważniejszą i najczęściej przyjmowaną strategią do oceny biorównoważności pomiędzy produktami dermatologicznym i podawanymi miejscowo.

PIŚMIENNICTWO:

[1] Draft wytycznej EMA- *„Draft guideline on quality and equivalence of topical products”* CHMP/QWP/708282/2018 , 2018r.

kontakt: maria.ostrowska@gumed.edu.pl, maria.ostrowska@medana.pl

WPŁYW RODZAJU LAKTOZY NA WŁAŚCIWOŚCI AERODYNAMICZNE PROSZKU INHALCYJNEGO Z SUBSTANCJĄ CZYNNĄ

Agnieszka Pawlaczyk[1], Andrzej Dużalski[1], Małgorzata Sznitowska[2]

[1]*Dział Badań i Rozwoju, Medana Pharma S.A.*

[2]*Katedra i Zakład Farmacji Stosowanej, Wydział Farmaceutyczny, Gdański Uniwersytet Medyczny*

Wraz ze wzrastającym wiedzą na temat fizjologii płuc oraz chorób układu oddechowego leki dostarczane bezpośrednio do płuc (PDD – Pulmonary Drug Delivery) stają się ważną alternatywą w terapii nie tylko miejscowej, ale też ogólnoustrojowej [1]. Najpowszechniejszą obecnie postacią leku inhalacyjnego są proszki do inhalacji podawane z użyciem tzw. inhalatorów proszkowych (DPI). Proszki inhalacyjne składają się głównie z substancji czynnej o odpowiednich właściwościach aerodynamicznych (rozmiar 1 – 5 µm) oraz cząstek nośnika – najczęściej laktozy (gruboziarnista frakcja o rozmiarze kilkudziesięciu mikrometrów), które poprawiają dyspersję i przepływ proszku. Zmikronizowane cząstki substancji leczniczej ulegają adhezji na powierzchni cząstek nośnika podczas operacji mieszania. Właściwości aerodynamiczne proszku inhalacyjnego charakteryzują m.in. takie parametry jak: APSD - aerodynamiczny rozkład wielkości cząstek oraz FPD – „dawka wziewalna" (Fine Particle Dose) wyznaczane metodą farmakopealną, za pomocą impaktora kaskadowego.

Celem pracy było określenie wpływu rodzaju laktozy na uzyskanie zamierzonych właściwości aerodynamicznych proszku inhalacyjnego zawierającego substancję czynną X. Formulacje przygotowywano w mieszalniku szybkoobrotowym w ustalonych warunkach mieszania. Zastosowano 9 typów laktozy, w tym mieszaniny laktozy gruboziarnistej z drobnoziarnistą (d50<10 µm lub d50< 5µm). Wyznaczano parametry: FPD oraz APSD dla przygotowanych formulacji. Morfologię cząstek określano przy użyciu mikroskopii elektronowej (SEM).

Wyniki przeprowadzonych doświadczeń z substancją czynną X wskazują, że dodatek drobnoziarnistej laktozy znacznie podnosi wartość parametru FPD. Najwyższe wartości FPD są uzyskiwane w przypadku użycia dodatku laktozy mikronizowanej (d50< 5µm) o rozkładzie wielkości cząstek zbliżonym do rozkładu wielkości cząstek substancji czynnej X.

PIŚMIENNICTWO:

[1]. Influence of physical properties of carrier on the performance of dry powder inhalers, Tingting Peng, Shiqi Lin, Boyi Niu, Xinyi Wang, Ying Huang, Xuejuan Zhang, Ge Li, Xin Pan, Chuanbin Wu, Acta Pharmaceutica Sinica B 2016; 6(4): 308-318

kontakt: agnieszka.pawlaczyk@medana.pl, agnieszka.pawlaczyk@gumed.edu.pl

JEDNOCZESNE OZNACZENIE MITOTANU, JEGO METABOLITU I SIEDMIU HORMONÓW STEROIDOWYCH W PRÓBKACH MOCZU ZA POMOCĄ ELEKTROFOREZY KAPILARNEJ

Michał Pieckowski, Piotr Kowalski, Tomasz Bączek

Katedra i Zakład Chemii Farmaceutycznej, Wydział Farmaceutyczny, Gdański Uniwersytet Medyczny, Hallera 107, 80-416 Gdańsk

Mitotan (1,1- (dichlorodifenylo) -2,2-dichloroetan, o, p'-DDD) to chlorowany bicykliczny związek aromatyczny stosowany w leczeniu nieoperacyjnego raka kory nadnerczy oraz w celu zmniejszenia ryzyka nawrotu i przerzutów po resekcji guza. Mechanizm działania mitotanu opiera się zarówno na działaniu przeciwnowotworowym, jak i antyhormonalnym, jednak nie do końca poznano prawidłowe działanie cytotoksyczne mitotanu[1]. Mitotan wpływa na steroidogenezę, a także metabolizm hormonów kory nadnerczy poprzez inhibicję takich enzymów jak 20,22-desmolazy, 11β-hydroksylazy, czy dehydrogenazy 3β-hydroksysteroidowej[2]. Tak rozległy wpływ na gospodarkę hormonalną wymaga monitorowania poziomu steroidów u pacjentów leczonych mitotanem. Z tego względu w niniejszej pracy podjęto się opracowania szybkiej i czułej mikroekstrakcji dyspersyjnej ciecz-ciecz (DLLME) mitotanu, jego metabolitu kwasu octowego 1,1-(o,p'-dichlorofenylu) (o,p'-DDA)i 7 hormonów steroidowych (progesteron, testosteron, epitestosteron, kortyzol, kortyzon, kostykosteron, aldosteron) z moczu wraz z separacją elektroforetyczną wykorzystującą detekcję UV i *sweeping* jako technikę prekoncentracji analitów on-line. Zoptymalizowano wpływ typowych parametrów elektroforetycznych, takich jak długość dozowanej próbki, zastosowane napięcie, skład i pH buforu separacyjnego oraz stężenie modyfikatora organicznego. Zbadano również wpływ stężenia dodecylosiarczanu sodu (SDS)na potencjał zjawiska *sweepingu.* Stwierdzono, że granice wykrywalności analitów dla opracowanej metody DLMME-Sweeping mieściły się w zakresie 3 - 10 ng mL^{-1}, czyli były około 500 razy niższe niż w konwencjonalnej metodzie dozowania hydrodynamicznego (5 s, 0.5 psi) bez techniki prekoncentracji i zatężania poprzez odparowanie rozpuszczalnika. Wszystkie anality zostały całkowicie rozdzielone w mniej niż 12 minut przy użyciu niepowlekanej, krzemionkowej kapilary o średnicy wewnętrznej 50 µm (ID) x 60 cm długości. Separację elektroforetyczną przeprowadzono w układzie 80 mM SDS, 25 % metanolu i 15 mM buforu fosforanowego (pH 2.5) w odwróconej polaryzacji elektrod o napięciu -25 kV. Opracowana metoda została zwalidowana według najnowszych wytycznych FDA.

PIŚMIENNICTWO:

[1] Paragliola, R. M. i in. "Role of Mitotane in Adrenocortical Carcinoma – Review and State of the art", *European Endocrinology*, 2018, 14(2), 62.
[2] Ghataore, L. i in."Effects of mitotane treatment on human steroid metabolism: implications for patient management."*Endocrine connections*, 2012, 1(1), 37–47.

kontakt: mpiec@gumed.edu.pl

OCENA ZALEŻNOŚCI POMIĘDZY STĘŻENIEM ROZPUSZCZALNEJ FORMY RECEPTORÓW RAGE W OSOCZU, A EKSPRESJĄ RAGE W TKANCE MIĘŚNIOWEJ U MYSZY Z CUKRZYCĄ

Agata Płoska[1,2], Anna Siekierzycka[1,2], Marcin Woźniak[1,5], Iwona T. Dobrucka[3,4], Lawrence W. Dobrucki[1,2,3,4,5], Leszek Kalinowski[1,2]

[1]*Zakład Medycznej Diagnostyki Laboratoryjnej, Wydział Farmaceutyczny, Gdański Uniwersytet Medyczny*
[2]*Biobanking and Biomolecular Resources Research Infrastructure (BBMRI.PL), Zakład Medycznej Diagnostyki Laboratoryjnej, Wydział Farmaceutyczny z OML, Gdański Uniwersytet Medyczny*
[3]*Beckman Institute for Advanced Science and Technology, University of Illinois at Urbana Champaign, Urbana, IL, USA*
[4]*Department of Bioengineering, University of Illinois at Urbana-Champaign, Urbana, IL, USA*
[5]*Cancer Center at Illinois, University of Illinois at Urbana Champaign, Urbana, IL, USA*

RAGE, wieloligandowy receptor z nadrodziny immunoglobulin, pełni istotną rolę w rozwoju licznych chorób takich jak cukrzyca, miażdżyca, choroby neurodegeneracyjne, nowotwory [1,2].

Celem badań była ocena stężenia rozpuszczalnej formy sRAGE w osoczu oraz ocena ekspresji RAGE w mięśniu kończyny dolnej myszy, i określenie zależności pomiędzy powyższymi parametrami.

Do doświadczenia wykorzystano 15 myszy, które podzielono na trzy grupy eksperymentalne: myszy z cukrzycą typu I, myszy z cukrzycą typu II oraz grupę myszy kontrolnych – bez cukrzycy. Stężenie sRAGE oznaczono testem ELISA. Ekspresję RAGE wyznaczono techniką barwienia immunofluorescencyjnego.

Stężenie sRAGE w osoczu było istotnie obniżone u myszy z cukrzycą w porównaniu z grupą kontrolną. Ekspresja receptora RAGE w mięśniu jest statystycznie istotnie wyższa u myszy cukrzycowych w porównaniu z myszami kontrolnymi. Wykazano również istotną statystycznie ujemną korelację pomiędzy stężeniem sRAGE a ekspresją RAGE, oraz wzrost współczynnika [RAGE/sRAGE] o 10 i 36 razy dla myszy z cukrzycą odpowiednio typu I i II w porównaniu do grupy kontrolnej.

Zastosowanie małoinwazyjnego obrazowania znaczników do oznaczania RAGE technikami takimi jak PET czy obrazowanie fluorescencyjne, może być wykorzystane do oznaczania współczynnika [RAGE/sRAGE] w monitorowaniu rozwoju i przebiegu leczenia cukrzycy i jej powikłań oraz innych chorób takich jak miażdżyca, czy choroba tętnic obwodowych

Finansowanie: MNiSW, Projekt „Mobilność Plus” II edycja

PIŚMIENNICTWO:

[1] .Bhat S, et al. Advanced Glycation End Products (AGEs) in Diabetic Complications. Mechanisms of Vascular Defects in Diabetes Mellitus. Advances in Biochemistry in Health and Disease. 2017:423-49
[2] Lopez-Diez R, et al. Ager Deletion Enhances Ischemic Muscle Inflammation, Angiogenesis, and Blood Flow Recovery in Diabetic Mice. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2017:37(8):1536-47

kontakt: agata.ploska@gumed.edu.pl

BADANIA SKŁADU CHEMICZNEGO LIŚCI NIEKTÓRYCH GATUNKÓW I ODMIAN TOPÓL Z OCENĄ AKTYWNOŚCI PRZECIWUTLENIAJĄCEJ I PRZECIWZAPALNEJ

Loretta Pobłocka-Olech, Katarzyna Kimel, Sylwia Godlewska, Mirosława Krauze-Baranowska
Katedra i Zakład Farmakognozji z Ogrodem Roślin Leczniczych, Wydział Farmaceutyczny, Gdański Uniwersytet Medyczny

Liście topoli (Populi folium) są jednym z surowców roślinnych wykorzystywanych w fitoterapii chorób reumatycznych, w tym dny moczanowej [1]. Choroby reumatyczne należą do schorzeń, obok chorób nowotworowych i układu krążenia, najbardziej zagrażających zdrowiu i życiu. Ich leczenie ma zazwyczaj charakter przewlekły, a stosowanie leków roślinnych, w przeciwieństwie do terapii lekami syntetycznymi, charakteryzuje niskie ryzyko wystąpienia lub brak efektów ubocznych. Monografia Farmakopei Polskiej (FP) XI określa jako surowiec leczniczy liście topoli czarnej Populus nigra o zawartości flawonoidów nie mniejszej niż 0,6% oraz pochodnych salicylowych w stężeniu co najmniej 0,2%. Naturalne zasoby P. nigra w Polsce są sukcesywnie ograniczane, a poszukiwanie nowych źródeł surowca, odpowiadającego normom farmakopealnym, staje się koniecznością. W Polsce występuje ponad 30 gatunków i odmian topól, których liście mogą stanowić potencjalne źródło surowca do użytku farmaceutycznego. Skład chemiczny liści większości przedstawicieli rodzaju Populus jest słabo rozpoznany, przede wszystkim w zakresie flawonoidów i fenolokwasów oraz ich pochodnych, posiadających właściwości antywolnorodnikowe, decydujące również o efekcie przeciwzapalnym. Obecność różnych grup związków czynnych w liściach topól decydujących o właściwościach leczniczych (m. in. związki salicylowe, obok wymienionych powyżej) powoduje, że stanowią one interesujący obiekt badań. Dotychczasowe dane literaturowe dostarczają niewielu informacji odnośnie mechanizmów aktywności biologicznej liścia topoli, w tym przeciwzapalnej w powiązaniu z jego kompozycją chemiczną.

Badania objęły analizę składu chemicznego liści powszechnie występujących gatunków i odmian topól z zastosowaniem metody HPLC-DAD-ESI-MS oraz ocenę ich aktywności przeciwutleniającej i przeciwzapalnej w oparciu o analizę bioautografii TLC, spektrofotometrię oraz testy immunoenzymatyczne.

PIŚMIENNICTWO:

[1] Z. Błach-Olszewska, A. Długosz, B. Kowal-Gierczak, E. Lamer-Zarawska, J. Niedworok: *„Fitoterapia i leki roślinne”*. Warszawa: PZWL, 2007.

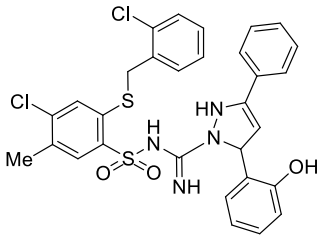
kontakt: loretta.poblocka-olech@gumed.edu.pl

NOWE POCHODNE *N*-(2-ARYLOMETYLOTIO-4-CHLORO-5-METYLOBENZENOSULFONYLO)-1-(5-ARYLO-3-FENYLO-2,5-DIHYDRO-1*H*-PIRAZOL-1-YLO)AMIDYNY I ICH AKTYWNOŚĆ CYTOTOKSYCZNA

Aneta Pogorzelska[1], Jarosław Sławiński[1], Anna Kawiak[2], Grzegorz Stasiłojć[3]

[1]*Katedra i Zakład Chemii Organicznej, Wydział Farmaceutyczny, Gdański Uniwersytet Medyczny*
[2]*Katedra Biotechnologii, Międzyuczelniany Wydział Biotechnologii UG-GUMed*
[3]*Katedra Biotechnologii Medycznej, Międzyuczelniany Wydział Biotechnologii UG-GUMed*

Kontynuując poszukiwania benzenosulfonamidów wykazujących aktywność cytotoksyczną wobec ludzkich komórek nowotworowych [1-2] zaprojektowano serię pochodnych *N*-(2-arylometylotio-4-chloro-5-metylobenzenosulfonylo)-1-(2,5-dihydro-1*H*-pirazol-1-ylo)amidyny. Związki zsyntetyzowano na drodze reakcji odpowiednich1-amino-2-(benzenosulfonylo)guanidyn z różnie podstawionymi chalkonami w obecności PTSA. Struktury związków potwierdzono za pomocą spektroskopii IR i ^{1}H NMR oraz analizy elementarnej.



MCF-7	IC_{50} = 12 μM
HeLa	IC_{50} = 17 μM
HCT-116	IC_{50} = 9 μM
HaCaT	IC_{50} = 33 μM

Do oceny aktywności cytotoksycznej wobec komórek nowotworowych MCF-7, HeLa i HCT-116 wykorzystano test MTT wykonany po 72 h inkubacji. Najwyższą wrażliwość zaobserwowano dla komórek raka okrężnicy HCT-116 oraz raka piersi MCF-7. Nieco niższą wrażliwością charakteryzowały się komórki raka szyjki macicy HeLa. Najwyższą aktywność cytotoksyczną stwierdzono dla *N*-[2-(2-chlorofenylo)metylotio-4-chloro-5-metylobenzenosulfonylo]-1-[3-fenylo-5-(2-hydroksyfenylo)-2,5-dihydro-1*H*-pirazol-1-ylo]amidyny. Pogłębione badania biologiczne dla tego związku wykazały, że indukuje on apoptozę komórek nowotworowych należących do trzech testowanych linii komórkowych. Ponadto, powoduje on obniżenie potencjału błony mitochondrialnej badanych komórek nowotworowych, przy czym najsilniejszy efekt odnotowano wobec komórek linii MCF-7 oraz HCT-116. Z kolei ocena wpływu związku na cykl komórkowy wskazuje wzrost ilości komórek w fazie sub-G1 linii komórkowej HCT-116 oraz HeLa. Analogiczne badania wykonane dla nieaktywnej pochodnej, *N*-[2-(4-chlorofenylo)metylotio-4-chloro-5-metylobenzenosulfonylo]-1-[3-fenylo-5-(4-metoksyfenylo)-2,5-dihydro-1*H*-pirazol-1-ylo]amidyny, nie wykazały istotnych zmian w stosunku do kontrolnej populacji komórek.

PIŚMIENNICTWO:

[1] Pogorzelska A, Sławiński J., Kawiak A., Zołnowska B., Chojnacki J., Stasiłojć G., Ulenberg S., Szafrański K., Bączek T., Synthesis, molecular structure, and metabolic stability of new series of *N'*-(2-alkylthio-4-chloro-5-methylbenzenesulfonyl)-1-(5-phenyl-1*H*-pyrazol-1-yl)amidine as potential anti-cancer agents, *Eur. J. Med. Chem.* 155 (2018) 670–680
[2] Sławiński J., Brożewicz K, Fruziński A., Główka M.L., Synthesis and antitumor activity of novel *N'*-(2-benzylthiobenzenesulfonyl)-1*H*-pyrazole-1-amidine derivatives*Heterocycles* 83 (2011) 1093−1109
kontakt: aneta.pogorzelska@gumed.edu.pl

POZAREJESTRACYJNE ZASTOSOWANIA EMULSJI TŁUSZCZOWYCH W LECZNICTWIE

Agnieszka Prusko[1]

[1]*Apteka Szpitalna, Uniwersyteckie Centrum Kliniczne w Gdańsku*

Emulsje tłuszczowe zostały wprowadzone do praktyki klinicznej żywienia pozajelitowego około sześćdziesiąt lat temu, przede wszystkim jako źródło energii oraz nienasyconych kwasów tłuszczowych. W odróżnieniu od glukozy charakteryzuje je większa gęstość kaloryczna, niższa osmolarność, neutralne pH oraz działanie osłaniające na śródbłonek naczyń [1,2]. Poza tym rejestracyjnym wykorzystaniem emulsje tłuszczowe są również stosowane jako antidotum w stanach zagrożenia życia spowodowanych ogólnoustrojową toksycznością leków miejscowo znieczulających. Chociaż mechanizm tego działania nie był jeszcze w pełni wyjaśniony, terapia była na tyle skuteczna, że w 2007 roku zalecono umieszczenie preparatów lipidowych w miejscach, gdzie stosowane są leki miejscowo znieczulające [3]. Od tamtej pory rozpoczęły się badania nad zastosowaniem emulsji tłuszczowych przy zatruciach innymi ksenobiotykami, które wykazały, że terapia może być skuteczna po przedawkowaniu również takich leków lipofilnych jak: trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, werapamil, propranolol czy amlodypina. Zastosowanie to może być wykorzystywane przy przedawkowaniu leków nawet u dzieci [4]. W ostatnich latach zaczęto także stosować dożylne emulsje tłuszczowe w terapii nawracających poronień, których powodem mogły być problemy immunologiczne. Postulowany mechanizm ochronny obejmuje wpływ lipidów na cytotoksyczność komórek NK, jednak dalsze badania tego zjawiska są konieczne, aby terapia mogła być zalecana do szerokiego zastosowania.

PIŚMIENNICTWO:

[1] Sobotka L. (red.), *„Podstawy żywienia klinicznego*”, Kraków: Scienfica, 2013
[2]Ciszewska-Jędrasik Maria, „Żywienie pozajelitowe. Część II. Preparaty stosowane w żywieniu pozajelitowym.”w*: „Farmacja Polska”,*2008, 64
[3] Picard J, Ward SC, Zumpe R, Meek T, Barlow J, Harrop-Griffiths W. „Guidelines and the adoption of “lipid rescue” therapy for local anesthetic toxicity.”, w: „*Anaesthesia”,* 2009,64
[4]Thompson, Amanda M, Carlos R Franco Palacios, and Maria N Henriksen, „Intravenous Lipid Emulsion and High-Dose Insulin as Adjunctive Therapy for Propranolol Toxicity in a Pediatric Patient.” w:„*American Journal of Health-System Pharmacy: AJHP: Official Journal of the American Society of Health-System Pharmacists”*, 2016, 73, 12

kontakt: awelpa@uck.gda.pl

BADANIE ZALEŻNOŚCI STRUKTURA-AKTYWNOŚĆ MYDRIATYCZNA W GRUPIE LIGANDÓW RECEPTORA ALFA2-ADRENERGICZNEGO POSIADAJĄCYCH BUDOWĘ IMIDAZOL(IN)OWĄ

Joanna Raczak-Gutknecht[1], Teresa Frąckowiak[1], Alicja Chrostowska[1], Mateusz Modrzewski[1], Antoni Nasal[1], Anita Kornicka[2]

[1]*Katedra Biofarmacji i Farmakodynamiki, Gdański Uniwersytet Medyczny,*

[2]*Katedra Technologii Chemicznej Środków Leczniczych, Gdański Uniwersytet Medyczny*

Przeprowadzono analizę zależności struktura-aktywność w grupie 10 pochodnych 2-imidazol(in)y – ligandów receptorów alfa2-adrenergicznych. Grupa ta obejmowała 7 nowo syntezowanych oraz 3 znane związki: klonidynę, deksmedetomidynę oraz fadolmidynę. Nowe pochodne zawierały w swych cząsteczkach zróżnicowane strukturalnie podstawniki: indolowy (TCS-167, TCS-213, TCS-215, AW-30), indazolowy (marsanidyna, 7-metylomarsanidyna) oraz benzimidazolowy (AW-40). W analizie QSAR wykorzystano wartości ED_{50} związków – dawek (w μg/kg) wywołujących 50% maksymalnego efektu mydriatycznego, oznaczonego na szczurach według zmodyfikowanej metody Kossa [1]. Parametry stukturalne imidazol(in) pochodziły z modelowania molekularnego i opisywały zarówno ich lipofilowość (CLOGP), jak i właściwości elektronowe (μ, E_{HOMO}, E_{LUMO}, δ_{min}, δ_{max}, Δ) oraz wielkość cząsteczek (E_T, MR, M, VdW_{surf}, VdW_{vol}, SAS). Dla 9 pochodnych uzyskano istotne statystycznie (R = 0,940) równanie wiążące log $1/ED_{50}$ z CLOGP. Otrzymana zależność potwierdza, że dla działania rozszerzającego źrenicę oka zwierząt, wynikającego ze stymulacji ośrodkowego receptora alfa2-adrenergicznego, decydujące znaczenie ma penetracja związków do OUN, która zależy przede wszystkim od ich lipofilowości. Można zakładać, że kontynuacja analizy QSAR, z uwzględnieniem większej liczebnie oraz staranniej wyselekcjonowanej pod względem budowy chemicznej grupy imidazol(in), wykazujących efekty mydriatyczne, doprowadzi do otrzymania równań, wiążących aktywność pochodnych 2-imidazol(in)y nie tylko z ich lipofilowością, ale także z parametrami strukturalnymi, charakteryzującymi właściwości elektronowe oraz objętość cząsteczek badanych związków.

PIŚMIENNICTWO:

[1] M.C. Koss, "*Mydriasis model in rats as a simple system to evaluate a2-adrenergic activity of the imidazol(in)e compounds"*w: J. Pharmacol. Methods 1986, 15, 1-19.

kontakt: antoni.nasal@gumed.edu.pl

NIECELOWANA ANALIZA METABOLOMICZNA SUROWICY KRWI PACJENTEK Z ZESPOŁEM POLICYSTYCZNYCH JAJNIKÓW

Rajska A[1], Buszewska-Forajta M.[1], Szybiak A.[2], Kowalewska A.[3], Rachoń D.[2], Markuszewski M.J.[1]

[1]*Zakład Biofarmacji i Farmakokinetyki , Wydział Farmaceutyczny, Gdański Uniwersytet Medyczny, Al. Gen. J. Hallera 107, 80-416 Gdańsk*

[2] *Zakład Endokrynologii Klinicznej i Doświadczalnej, Wydział Nauk o Zdrowiu z Oddziałem Pielęgniarstwa i Instytutem Medycyny Morskiej i Tropikalnej, Gdański Uniwersytet Medyczny, Dębinki 7, 80-211 Gdańsk*

[3] *Indywidualna Specjalistyczna Praktyka Lekarska Agnieszka Kowalewska, ul. Parkowa 11, 81-549 Gdynia*

Zespół policystycznych jajników (PCOS) dotyka ok. 10% kobiet w wieku reprodukcyjnym. Stanowi obecnie poważny problem endokrynologiczny o niewyjaśnionej patogenezie. PCOS jest jedną z głównych przyczyn niepłodności spowodowanych brakiem owulacji u młodych kobiet. Pomimo licznych badań, mechanizm rozwoju tej choroby nie został poznany, a terapia PCOS jest problematyczna ze względu na złożoność tej choroby [1].

Przeprowadzono niecelowaną analizę metabolomiczną próbek surowicy krwi pochodzących od pacjentek z rozpoznanym PCOS jak również od zdrowych kobiet. Głównym celem badania było oznaczenie i porównanie profili metabolomicznych z zastosowaniem wysokosprawnej chromatografii cieczowej jak i chromatografii gazowej sprzężonych ze spektrometrią mas,(HPLC-TOF/MS, GC-QqQ/MS). Otrzymane wyniki poddano jednowymiarowej analizie statystycznej z wykorzystaniem testu t-Studenta/U Manna-Whitney'a. W ramach wielowymiarowej analizy statystycznej zastosowano analizę głównych składowych (PCA) oraz metodę selekcji zmiennych istotnych (VIP) i metodę współczynnika selektywności (SR).

Zidentyfikowano 33 metabolity, które w sposób istotny statystycznie dyskryminowały badane grupy. Otrzymane związki obrazują zaburzenia, które mogą być związane z rozwojem zespołu policystycznych jajników, dotyczące metabolizmu aminokwasów, węglowodanów, hormonów steroidowych, lipidów, puryn, a także cyklu Krebsa. Wśród wyselekcjonowanych związków wyróżnić można fenyloalaninę, treoninę, kwas mlekowy, tyrozynę, tryptofan, kwas moczowy, DHEAS, oksykortyzol, sfinganinę, hipoksantynę, fosfatydylocholinę, fosfatydyloinozytol oraz cholesterol [1,2].

PIŚMIENNICTWO:

[1] M. Buszewska-Forajta, D. Rachoń, A. Stefaniak, R. Wawrzyniak "*Identification of the metabolic fingerprints in women with polycystic ovary syndrome using the multiplatform metabolomics technique*", J. Steroid Biochem. Mol. Biol. 2019, *186*, 176–184.

[2] A. Rajska, M. Buszewska-Forajta, D, Rachoń, M. J. Markuszewski,„*Metabolomic Insight into Polycystic Ovary Syndrome—An Overview*", Int. J. Mol. Sci. 2020, *21*, 4853

kontakt: anna.rajska@gumed.edu.pl

OPRACOWANIE PRZESIEWOWEJ METODY OZNACZANIA PYRETROIDÓW TYPU II W ŻYWNOŚCI Z WYKORZYSTANIEM NANOPRZECIWCIAŁ ANTY-3-PBA

Wojciech Rodzaj[1], Bartosz Wielgomas[1]

[1]*Katedra i Zakład Toksykologii, Wydział Farmaceutyczny, Gdański Uniwersytet Medyczny*

Pyretroidy stanowią jedną z wiodących grup współcześnie stosowanych insektycydów. Badanie zawartości pozostałości tych i innych pestycydów w żywności stanowi jeden z kluczowych elementów oceny bezpieczeństwa jej spożycia. Ich oznaczanie zwykle przeprowadza się przy użyciu zaawansowanych metod, takich jak chromatografia sprzężona z tandemową spektrometrią mas. Wymagają one skomplikowanej, kosztownej aparatury i wysoce wyszkolonego personelu. Cenną alternatywę stanowią metody immunoenzymatyczne, które charakteryzują się zbliżoną granicą oznaczalności przy jednoczesnej prostocie wykonania i wysokiej przepustowości analiz.

W ramach niniejszej pracy zaadoptowano wcześniej opracowaną metodę degradacji pyretroidów typu II i immunoenzymatycznego oznaczania powstającego kwasu 3-fenoksybenzoesowego (3-PBA) [1] do zastosowania z użyciem nanoprzeciwciał anty-3-PBA [2]. Przygotowanie próbki polegało na ekstrakcji z użyciem metanolu, po której przeprowadzono hydrolizę zasadową pyretroidów typu II i utlenienie uwolnionej części alkoholowej do 3-PBA z wykorzystaniem nadtlenku wodoru. W roztworze wodnym uzyskano satysfakcjonujące współczynniki konwersji, wynoszące od 54 (fenpropatryna) do 99% (λ-cyhalotryna). Zoptymalizowano również szereg warunków przygotowania próbki, takie jak ilość odczynnika redukującego nadmiar utleniacza czy stopień rozcieńczenia końcowego próbki. W obecności matrycy stwierdzono jednak istotne interferencje, prawdopodobnie wymagające dalszej optymalizacji procesu ekstrakcji.

PIŚMIENNICTWO:

[1] McCoy, M.R., Yang, Z., Fu, X., Ahn, K.C., Gee, S.J., Bom, D.C., Zhong, P., Chang, D., Hammock, B.D., „Monitoring of total type II pyrethroid pesticides in citrus oils and water by converting to a common product 3-phenoxybenzoic acid", w: „*Journal of Agricultural and Food Chemistry*", 2012, 60, 5065-5070.
[2] Kim, H.J., McCoy, M.R., Majkova, Z., Dechant, J.E., Gee, S.J., Tabares-Da Rosa, S., González-Sapienza, G.G., Hammock, B.D., „Isolation of alpaca anti-hapten heavy chain single domain antibodies for development of sensitive immunoassay", w: „*Analytical Chemistry*", 2012, 84, 1165–1171.

kontakt: wojciech.rodzaj@gumed.edu.pl

IZOLACJA EGZOSOMÓW Z MOCZU LUDZI I SZCZURÓW ORAZ ICH CHARAKTERYSTYKA

Sałaga-Zaleska K.[1], Dziomba Sz.[2], Steć A.[2], Płoska A.[3], Kalinowski L.[3] Jankowski M.[1]

[1]Zakład Chemii Klinicznej, Katedra Analityki Klinicznej
[2]Katedra i Zakład Toksykologii
[3]Zakład Medycznej Diagnostyki Laboratoryjnej, Katedra Analityki Klinicznej
Wydział Farmaceutyczny, Gdański Uniwersytet Medyczny

Algorytm rozpoznawania przewlekłej niewydolności nerek (stadium G3-G5 przewlekłej choroby nerek), opierający się na określeniu wydalania albuminy z moczem, stężenia kreatyniny we krwi oraz szacowanej wielkości przesączania kłębuszkowego, pozwala na rozpoznanie 50% utraty funkcji wydalniczej nerek [1]. Analiza zmiany składu białkowego egzosomów (zewnątrzkomórkowych pęcherzyków błonowych) izolowanych z moczu, może wskazywać na rozwijające się zaburzenia struktury kłębuszków nerkowych na wczesnym etapie rozwoju choroby.

Celem badań było opracowanie procedury izolacji egzosomów z moczu.

Materiał do badań stanowił ludzki mocz poranny oraz mocz z dobowej zbiórki moczu szczurów Wistar. Izolację pęcherzyków błonowych przeprowadzono metodą ultrawirowania (200000 g 1 h 4 ºC). Ekspresję specyficznych antygenów egzosomalnych (CD9, CD81, CD63) potwierdzono metodą Western blot. Izolaty badano także przy użyciu kapilarnej elektroforezy strefowej. Analiza ta wykazała obecność sygnału typowego dla nanocząstek wykazujących absorbancję promieniowania UV. Rozkład wielkości (67-263 nm) oraz stężenie
($5{,}2*10^{11}$-$3{,}5*10^{12}$/ml) pęcherzyków błonowych określono z wykorzystaniem techniki NTA.

Wyniki przeprowadzonych badań potwierdzają obecność i tożsamość zewnątrzkomórkowych pęcherzyków błonowych/egzosomów w uzyskanych izolatach.

Badania mają charakter wstępny. Planowane jest badanie składu egzosomów izolowanych z moczu pod kątem zawartości w nich białek pochodzenia podocytarnego (nefryna i podocyna), które mogą wskazywać na progresję spadku wielkości filtracji kłębuszkowej i zaburzeń przepuszczalności bariery filtracyjnej, odzwierciedlającej zaburzenie struktury kłębuszków nerkowych [2].

PIŚMIENNICTWO:

[1] Renke M., Parszuto J., Rybacki M., Wolyniec W., Rutkowski P., Rutkowski B., i in. „Chronic kidney disease – The relevant information for an occupational physician”, w: Medycyna Pracy, 8 listopad 2017; 69(1):67–75.
[2] Musante L., Tataruch D. E., Holthofer H., „Use and isolation of urinary exosomes as biomarkers for diabetic nephropathy” w: Frontiers in Endocrinology, 2014; 5: 149.

kontakt: kornelia.salaga-zaleska@gumed.edu.pl

OCENA WPŁYWU STRATEGII RETROBIOSYNTETYCZNYCH NA POZIOM BIOSYNTEZY LIGNANÓW W KULTURZE PĘDÓW PHYLLANTUS AMARUS

B. Sparzak-Stefanowska, W. Gancarz, M. Krauze-Baranowska

Katedra i Zakład Farmakognozji, Wydział Farmaceutyczny, Gdański Uniwersytet Medyczny

Phyllantus amarusSchumach. & Thonn., ze względu na efekt hepatoprotekcyjny i aktywność przeciw wirusowi zapalenia wątroby typu B, jest jednym z najintensywniej badanych gatunków w obrębie rodzaju *Phyllanthus* – liściokwiat. Dane literaturowe wskazują, że zespół lignanów – fylantyna, hypofylantyna, nirantyna oraz nirtetralina, obok elagotanin, są odpowiedzialne za ww. efekty biologiczne gatunku. Wobec rosnącego zapotrzebowania na surowiec leczniczy oraz ograniczony dostęp do jego zasobów naturalnych, roślinne kultury in vitro stanowią alternatywną metodę hodowli biomasy *P. amarus*.

Celem badań była ocena wpływu elicytorów biotycznych (lizaty bakteryjne, chitozan), składników odżywczych (woda kokosowa, hydrolizat kazeiny, lizat drożdży) oraz prekursorów biosyntezy (kwas cynamonowy, fenyloalanina) na akumulację lignanów (fylantyny, hypofylantyny i nirantyny) w kulturze pędów *P. amarus*.
Dodatek wszystkich substancji odżywczych zwiększał zawartość i produkcję fylantyny, hypofylantyny i nirantyny w porównaniu do próby kontrolnej. Najlepsze rezultaty osiągnięto w wyniku użycia wody kokosowej, której dodatek do pożywki hodowlanej zwiększył produkcję fylantyny, hypofylantyny i nirantyny odpowiednio 5,3-, 3,4- i 5,4-krotnie.
Wykazano negatywny, proporcjonalny do stężenia, wpływ chitozanu na rozwój badanej biomasy roślinnej.

PIŚMIENNICTWO:

[1] Patel J. R., Tripathi P., Sharma V., Chauhan N. S., Dixit V. K., Phyllanthus amarus: Ethnomedicinal uses, phytochemistry and pharmacology: A review, Journal of Ethnopharmacology, (2011) 138: 286-313.

[2] Wang C. Y., Lee S. S., Analysis and identification of lignans in Phyllanthus urinaria by HPLC-SPE-NMR, Phytochemical Analysis (2005) 16: 120-126.

kontakt: bsparzak@gumed.edu.pl

CHARAKTRTYZACJA PĘCHERZYKÓW BŁONY ZEWNĘTRZNEJ ZE SZCZEPU *PECTOBACTERIUM* PRODUKUJĄCEGO BIAŁKO GFP

Aleksandra Steć[1], Joanna Jońca[2], Agata Płoska[3], Leszek Kalinowski[3], Bartosz Wielgomas[1], Małgorzata Waleron[4], Krzysztof Waleron[2], Szymon Dziomba[1]

[1]Katedra i Zakład Toksykologii, Wydział Farmaceutyczny, Gdański Uniwersytet Medyczny
[2]Katedra i Zakład Mikrobiologii Farmaceutycznej, Wydział Farmaceutyczny, Gdański Uniwersytet Medyczny
[3]Zakład Medycznej Diagnostyki Laboratoryjnej, Katedra Analityki Klinicznej
Wydział Farmaceutyczny, Gdański Uniwersytet Medyczny
[4]Zakład Ochrony i Biotechnologii Roślin, Instytut Biotechnologii, Uniwersytetu Gdańskiego,
Międzyuczelniany Wydział Biotechnologii UG i GUMed

Pęcherzyki zewnątrzkomórkowe (ang. *external vesicles*, EVs) to sferyczne struktury biologiczne uwalniane przez komórki prokariotyczne. Wielkość EVs zależy od szczepu i przeważnie przybiera wartości w przedziale od 20 do 300 nm. Pęcherzyki bakteryjne zbudowane są z lipopolisacharydu, fosfolipidów oraz białek błonowych. EVs posiadają zdolność przenoszenia m. in. kwasów nukleinowych, białek cytoplazmatycznych oraz białek z przestrzeni periplazmatycznej. Gatunek oraz warunki hodowli determinują skład ilościowy i jakościowy pęcherzyka. Pęcherzyki pełnią wiele funkcji, m.in. biorą udział w odpowiedzi na czynniki stresogenne i transportują szereg związków chemicznych poza obręb komórki, w tym także czynniki wirulencji [1].

W prezentowanej pracy charakteryzowano EVs uwalniane przez szczep patogenu roślinnego *Pectobacterium zantedeschiae* 9M, transformowany plazmidem pPROBE-AT-gfp kodującm białko GFP. Pęcherzyki z hodowli szczepu modyfikowanego i natywnego izolowano metodą wirowania różnicowego. Izolaty charakteryzowano pod względem zawartości białka, z wykorzystaniem techniki strefowej elektroforezy kapilarnej oraz analizy śledzenia nanocząstek. Zaobserwowano istotne różnice w ilości EVs wydzielanych przez szczep modyfikowany i natywny, a także pod względem rozkładu wielkości i ruchliwości elektroforetycznej pęcherzyków. Pęcherzyki izolowane z hodowli obu szczepów wykazywały fluorescencję na skutek wzbudzania światłem o długości fali 488 nm, przy czym fluorescencja EVs ze szczepu modyfikowanego była znacząco wyższa.

Uzyskane różnice wskazują na aktywne wydzielanie białka GFP przez szczep modyfikowany za pośrednictwem EVs.

Finansowanie: NCN 2019/35/B/NZ9/01973

PIŚMIENNICTWO:

[1] Klim J., Godlewska R. „Zastosowanie bakteryjnych pęcherzyków zewnątrzbłonowych w konstrukcji szczepionek”. w: Postep Mikrobiol. 2017, 56(1):43-55.

kontakt: aleksandra.stec@gumed.edu.pl

ORTOOCTAN BERSALDEGENINY – CYTOTOKSYCZNY STEROIDOWY METABOLIT ROŚLINNY GATUNKÓW Z RODZAJU *KALANCHOE*

Justyna Stefanowicz-Hajduk[1], Magdalena Gucwa[1], Barbara Moniuszko-Szajwaj[2], Anna Stochmal[2], Anna Kawiak[3], J. Renata Ochocka[1]

[1]*Katedra i Zakład Biologii i Botaniki Farmaceutycznej, Wydział Farmaceutyczny, Gdański Uniwersytet Medyczny*
[2]*Zakład Biochemii i Jakości Plonów, Instytut Uprawy Nawożenia i Gleboznawstwa w Puławach*
[3]*Zakład Ochrony i Biotechnologii Roślin, Międzyuczelniany Wydział Biotechnologii Uniwersytetu Gdańskiego i Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego*

Bufadienolidy to grupa związków roślinnych polihydroksy C-24 steroidów i ich glikozydów. Są jednymi z głównych metabolitów występujących w gatunkach rodzaju *Kalanchoe* (Crassulaceae). Wśród działań biologicznych i farmakologicznych posiadają one między innymi działanie kardiotoniczne, przeciwzapalne, przeciwwirusowe oraz cytotoksyczne [1]. Bufadienolidy syntezowane w roślinach z rodzaju *Kalanchoe* są jednak wciąż mało poznane, szczególnie pod kątem aktywności i mechanizmów działania w komórkach nowotworowych.
1,3,5-Ortooctan bersaldegeniny to związek dominujący wśród bufadienolidów w *Kalanchoe daigremontiana* (*Bryophyllum daigremontianum*) Raym.-Hamet & H. Perrier. W badaniach in vitro na ludzkich komórkach nowotworowych wykazano, że metabolit ten jest aktywny cytotoksycznie na linii raka szyjki macicy HeLa, jajnika SKOV-3, piersi MCF-7 oraz czerniaka A375 ($IC_{50} \leq$ 1,5 μg/ml) [2]. Z kolei w badaniach z wykorzystaniem komórek HeLa oraz cytometrii przepływowej i luminometrii zaobserwowano, że związek *K. daigremontiana* wywołuje silne zahamowanie cyklu komórkowego w fazie G2/M, wzrost poziomu stresu oksydacyjnego, a także brak aktywności kaspaz (-3, -7 oraz -9) w mechanizmie śmierci komórek HeLa. Dodatkowo wykazano, że ortooctan bersaldegeniny indukuje uszkodzenia dsDNA (double-stranded DNA) już po 6 godzinach inkubacji komórek z metabolitem, co zostało potwierdzone w teście kometowym.
Podsumowując, 1,3,5-ortooctan bersaldegeniny indukuje zahamowanie cyklu komórkowego oraz niezależną od kaspaz śmierć komórek raka szyjki macicy poprzez wzrost poziomu stresu oksydacyjnego w komórkach oraz uszkodzenie DNA.

PIŚMIENNICTWO:

[1] Kolodziejczyk-Czepas J, Stochmal A. Bufadienolides of Kalanchoe species: an overview of chemical structure, biological activity and prospects for pharmacological use. Phytochem Rev. 2017, 16:1155-1171.
[2] Stefanowicz-Hajduk J, Asztemborska M, Krauze-Baranowska M, Godlewska S, Gucwa M, Moniuszko-Szajwaj B, Stochmal A, Ochocka J.R. Identification of flavonoids and bufadienolides and cytotoxic effects of Kalanchoe daigremontiana extracts on human cancer cell lines. Planta Med. 2020, 86:239-246.

kontakt: justynastef@gumed.edu.pl

ORGANIZACJA ZAKŁADU INŻYNIERII GENETYCZNEJ W APTECE SZPITALNEJ

Anna Stiepanow-Trzeciak[1], Marcin Bicz[1], Robert Kowalski[1]

[1]*Apteka Szpitalna Uniwersyteckiego Centrum Klinicznego w Gdańsku*

Rozwój wiedzy na temat mechanizmów rozwoju chorób oraz inżynierii genetycznej owocują w ostatnich latach nowymi możliwościami terapeutycznymi. Poprzez wprowadzenie do organizmu żywego specjalnie zaprojektowanych fragmentów kwasów nukleinowych możliwe jest wywołanie syntezy określonego białka lub aktywację specyficznej odpowiedzi immunologicznej. Terapie wykorzystujące mikroorganizmy genetycznie zmodyfikowane (GMM)mają obecnie charakter głównie eksperymentalny i odbywają się w formie badań klinicznych, a ich prowadzenie wymaga zapewnienia szczególnych warunków bezpieczeństwa. Zamknięte użycie mikroorganizmów genetycznie zmodyfikowanych (GMM) ma na celu skuteczne ograniczenie kontaktu GMM z ludźmi lub środowiskiem oraz zapewnienia wysokiego poziomu ich ochrony, a jednocześnie zapewniające odpowiednią jakość pracy w tym przygotowywanych badanych produktów leczniczych. Tym samym, w szpitalach i w aptekach szpitalnych pojawia się nowa potrzeba – organizacja zakładów inżynierii genetycznej.

Prowadzenie zakładu inżynierii genetycznej wymaga uzyskania zezwolenia ministra właściwego do spraw środowiska, na podstawie państwowego wojewódzkiego inspektora sanitarnego – w zakresie warunków pracy, okręgowego inspektora pracy – w zakresie spełnienia wymagań bezpieczeństwa i higieny pracy przez obiekty, pomieszczenia, stanowiska i procesy pracy oraz regulaminu bezpieczeństwa pracy przygotowanego przez kierownika Zakładu.

PIŚMIENNICTWO:

[1] Rozporządzenie Ministra Środowiska z dnia 11 kwietnia 2016 r. w sprawie szczegółowych rodzajów środków bezpieczeństwa stosowanych w zakładach inżynierii genetycznej (Dz.U.2016 POZ.600)
[2] Ustawa z dnia 22 czerwca 2001 r. o mikroorganizmach i organizmach genetycznie zmodyfikowanych (Dz.U. 2001 Nr 76 poz.811)
[3] Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 22 kwietnia 2005 r. w sprawie szkodliwych czynników biologicznych dla zdrowia w środowisku pracy oraz ochrony zdrowia pracowników zawodowo narażonych na te czynniki (Dz. U. Nr 81 poz.716 ze zm).

kontakt: astiepanow@uck.gda.pl

ANALIZA ILOŚCI ŚLADOWYCH SUBSTANCJI CZYNNYCH STOSOWANYCH W LEKACH DO INHALACJI

Jakub Strzemieczny[1,2], Bogusława Musiał[1], Danuta Siluk[2]

[1]Dział Badań i Rozwoju Medana Pharma S.A, [2]Katedra Biofarmacji i Farmakodynamiki, Zakład Farmakodynamiki, Wydział Farmaceutyczny, Gdański Uniwersytet Medyczny

Przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP) jest zwykle postępującą chorobą przewlekłą, cechującą się utrwalonym ograniczeniem przepływu powietrza przez drogi oddechowe, co jest związane z nadmierną reakcją zapalną w oskrzelach i płucach. POChP rozwija się w wyniku interakcji czynników środowiskowych i osobniczych, objawia się jako nieprawidłowa odpowiedź zapalna płuc na szkodliwe działanie gazów i pyłów, w Polsce najczęściej dymu tytoniowego. Okresowe zaostrzenia choroby oraz obecność chorób współistniejących wpływają negatywnie na przebieg POChP u poszczególnych chorych [1].

Działania badawczo-rozwojowe prowadzone w Medana Pharma S.A oraz w ramach programu Doktoraty Wdrożeniowe dotyczą opracowania leków generycznych stosowanych w przewlekłej obturacyjnej chorobie płuc (POChP). Działania te ułatwią dostęp do nowoczesnej terapii większej liczbie osób chorych, głównie poprzez większą dostępność nowoopracowywanych leków oraz ich niższą cenę. Leki te swoją skutecznością oraz jakością będą dorównywały produktom referencyjnym, obecnym na rynku.

Celem pracy badawczej jest opracowanie, walidacja i wdrożenie metod analitycznych pozwalających ocenić jakość wytworzonych formulacji leków w postaci proszku do inhalacji w dokładny, precyzyjny, szybki i jak najmniej kosztochłonny sposób.

W ramach pracy badawczej prowadzone są badania *in vitro* nad lekami inhalacyjnymi ze szczególnym uwzględnieniem badania aerodynamicznego rozkładu wielkości cząstek za pomocą impaktora kaskadowego [2], oraz badania jednolitości dawki dostarczanej.

Oznaczenia dwóch substancji czynnych prowadzone są za pomocą aparatów wysokosprawnej chromatografii cieczowej wyposażonych w detektory: spektrofotometryczny, fluorescencyjny i refraktometryczny. W wyniku przeprowadzonych prac zostały opracowane metody analityczne w izokratycznym układzie faz oraz z użyciem detektora spektrofotometrycznego. Maksimum absorbcji dla pierwszej substancji czynnej wynosi 210 nm natomiast dla drugiej 270 nm. Opracowane metody pozwalają na oznaczenie ilości substancji aktywnej w produkcie z jedną substancją aktywną oraz w produkcie złożonym. Pozwalają również na wyznaczenie profilu aerodynamicznej wielkości cząstek w produkcie referencyjnym oraz badanym produkcie leczniczym.

PIŚMIENNICTWO:

[1]Górecka, Dorota, et al. *"Zalecenia Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc dotyczące rozpoznawania i leczenia przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP)."* Advances in Respiratory Medicine 80.3 (2012): 220-254.
[2]Marple, Virgil A., et al. "*Next generation pharmaceutical impactor (a new impactor for pharmaceutical inhaler testing). Part I: Design.*" Journal of aerosol medicine 16.3 (2003): 283-299.

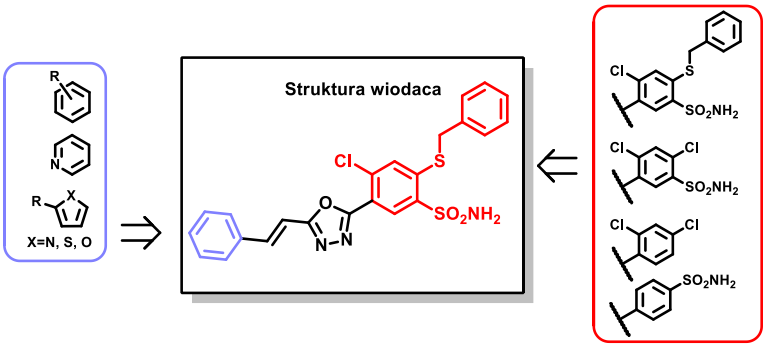
kontakt: jakub.strzemieczny@medana.pl, jakub.strzemieczny@gumed.edu.pl

ANALIZA SAR I QSAR POCHODNYCH (*E*)- 5-(2-ARYLOWINYLO)-1,3,4-OKSADIAZOL-2-YLO)BENZENOSULFONAMIDU

Krzysztof Szafrański[1],*, Jarosław Sławiński[1], Łukasz Tomorowicz[1], Anna Kawiak[2]

[1]*Katedra i Zakład Chemii Organicznej, Wydział Farmaceutyczny, Gdański Uniwersytet Medyczny*
[2]*Katedra Biotechnologii, Międzyuczelniany Wydział Biotechnologii UG-GUMed*

Aby dowiedzieć się więcej na temat zależności struktura-aktywność pochodnych (*E*)-3-(5-styrylo-1,3,4-oksadiazol-2-ylo)benzenosulfonamidu, które w naszych poprzednich badaniach wykazały obiecującą aktywność przeciwnowotworową in vitro [1], zsyntetyzował grupę nowych (*E*)-4/5-[(5-(2-arylowinylo)-1,3,4-oksadiazol-2-ylo)]benzenosulfonamidów, a także (*E*)-2-(2,4-dichlorofenylo)-5-(2-arylowinylo)-1,3,4-oksadiazoli.



Rys. Kierunki modyfikacji struktury wyjściowej

Struktura nowych związków została określona przy użyciu metod spektroskopowych: IR, ^{1}H NMR, ^{13}C NMR, oraz analizą elementarną.

Wszystkie docelowe pochodne oceniano pod kątem aktywności przeciwnowotworowej wobec linii ludzkich komórek nowotworowych raka okrężnicy (HCT-116), raka piersi (MCF-7) i raka szyjki macicy (HeLa). Uzyskane wyniki przeanalizowano w celu wyjaśnienia wpływu budowy podstawnika 2-arylo-winylowego i szkieletu benzenosulfonamidowego na działanie przeciwnowotworowe.

Związek **31**, zawierający ugrupowanie 5-nitotiofenu, wykazał najsilniejsze działanie przeciwnowotworowe przeciwko liniom komórkowym HCT-116, MCF-7 i HeLa, z wartościami IC50 odpowiednio 0,5, 4 i 4,5 μM. Analiza zależności struktura-aktywność wykazała istotne różnice w aktywności w zależności od podstawnika w pozycji 3 pierścienia benzenosulfonamidowego i wskazała jako optymalną pozycję meta ugrupowania sulfonamidowego w stosunku do pierścienia oksadizolu.

PIŚMIENNICTWO:

[1] Sławiński, J. et al. “Novel 2-benzylthio-5-(1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzenesulfonamides with anticancer activity: Synthesis, QSAR study, and metabolic stability”. *Eur. J. Med. Chem*. 2017, 132, 236–248
[2] Szafrański K. et al. “Synthesis, Anticancer Evaluation and Structure-Activity Analysis of Novel (E)- 5-(2-Arylvinyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzenesulfonamides.” *Int. J. Mol. Sci.* 2020 vol. 21, 2235.

kontakt: krzysztof.szafranski@gumed.edu.pl

ROLA ROŚLINNYCH ANTYOKSYDANTÓW W PREWENCJI ZABURZEŃ MĘSKIEGO UKŁADU ROZRODCZEGO WYWOŁANYCH POWIKŁANIAMI CUKRZYCOWYMI

Katarzyna Szałabska-Rąpała[1], Piotr Bramora[2], Weronika Borymska[3], Ilona Kaczmarczyk-Sedlak[3]

[1]Szkoła Doktorska Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach, dyscyplina nauk farmaceutycznych; Katedra i Zakład Farmakognozji i Fitochemii, Wydział Nauk Farmaceutycznych w Sosnowcu, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, ul. Jagiellońska 4, 41-200 Sosnowiec
[2]Kolegium Szkoły Doktorskiej Wydziału Nauk Farmaceutycznych w Sosnowcu, Katedra i Zakład Farmakognozji i Fitochemii, Wydział Nauk Farmaceutycznych w Sosnowcu, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, ul. Jagiellońska 4, 41-200 Sosnowiec
[3]Katedra i Zakład Farmakognozji i Fitochemii, Wydział Nauk Farmaceutycznych w Sosnowcu, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, ul. Jagiellońska 4, 41-200 Sosnowiec

Cukrzyca to zaburzenie metaboliczne, w którym dochodzi do utrzymującego się przewlekle stanu hiperglikemii połączonego z upośledzeniem gospodarki lipidowej i białkowej. Cukrzycy towarzyszy zwiększona produkcja wolnych rodników oraz osłabienie zdolności obronnych endogennych antyoksydantów. W konsekwencji dochodzi do powstania stresu oksydacyjnego i rozwoju powikłań cukrzycowych. Wśród nich można wymienić zmiany mikro- i makro-naczyniowe oraz osłabienie funkcji autonomicznych. Dla mężczyzn cierpiących na powikłania cukrzycowe oznacza to problemy z układem rozrodczym, takie jak zaburzenia erekcji czy niepłodność. Obok tradycyjnych leków hipoglikemicznych, korzystnym wydaje się poszukiwanie i wdrażanie w procesie leczenia kompleksowych rozwiązań pozwalających na redukcję stresu oksydacyjnego.

Celem niniejszej pracy był przegląd literatury naukowej dotyczącej roli antyoksydantów pochodzenia naturalnego w prewencji zaburzeń męskiego układu rozrodczego spowodowanych powikłaniami cukrzycowymi. W tym celu przeprowadzono analizę treści artykułów dostępnych w bazach Google Scholar i PubMed, w których podjęto tematykę związków farmakologicznie czynnych izolowanych z substancji roślinnych, mogących wpłynąć na polepszenie ogólnej kondycji mężczyzn z zaburzeniami układu rozrodczego powiązanymi z powikłaniami cukrzycowymi.

Na podstawie zgromadzonych danych stwierdzono, iż egzogenne związki pochodzenia naturalnego, do których należą m.in.: lignany, stilbeny, kwasy fenolowe czy flawonoidy, mają korzystny wpływ na męski układ rozrodczy i dzięki działaniu antyoksydacyjnemu są w stanie złagodzić powikłania cukrzycowe w jego obrębie oraz poprawić ogólny stan organizmu [1-3].

PIŚMIENNICTWO:

[1] Goel B, Kumar Maurya N, „Aphrodisiac Herbal therapy for Erectile Dysfunction", „Archives of Pharmacy Practice", 2020, 11(1): 1-6.
[2] Zhou SH, Deng YF, Weng ZW, Weng HW, Liu ZD, „Traditional Chinese Medicine as a Remedy for Male Infertility: A Review", „TheWorld Journal of Men's Health", 2019, 37: 175-185.
[3] Mohammadi F, Nikzad H, Taherian A, Amini Mahabadi J, Salehi M, „Effects of herbal medicine on male infertility", „Anatomical Sciences Journal", 2013, 10(4): 3-16.

kontakt: d200886@365.sum.edu.pl

AKTYWNOŚĆ PRZECIWBÓLOWA NOWYCH LIGANDÓW RECEPTORÓW I_2-IMIDAZOLINOWYCH W MYSICH MODELACH BÓLU

Damian Szczesny[1], Katarzyna Czapiewska[1], Jonatan Mroczek[1], Anita Kornicka[2], Antoni Nasal[1]

[1]*Zakład Farmakodynamiki, Katedra Biofarmacji i Farmakodynamiki, Wydział Farmaceutyczny, Gdański Uniwersytet Medyczny*

[2] *Katedra i Zakład Technologii Chemicznej Środków Leczniczych, Wydział Farmaceutyczny, Gdański Uniwersytet Medyczny*

Ocenie potencjalnego działania analgetycznego poddano dwa nowe ligandy receptorów I_2-imidazolinowych: AW-40 i AW-41, otrzymane w Katedrze i Zakładzie Technologii Chemicznej Środków Leczniczych GUMed. Doświadczenia przeprowadzono na myszach z wykorzystaniem testów: przeciągania oraz formalinowego.

Test przeciągania polega na obserwacji liczby przeciągnięć w jednostce czasu po dootrzewnowym podaniu roztworu kwasu octowego. O aktywności przeciwbólowej badanego związku świadczy zmniejszenie liczby przeciągnięć pod wpływem danej substancji w odniesieniu do kontroli [2]. W teście formalinowym obserwowany jest czas lizania łapy przez zwierzę, któremu podano podskórnie w podeszwę tylnej łapy roztwór formaliny. Test obejmuje dwie fazy: I faza charakteryzuje ból powstający wskutek bezpośredniego drażnienia nocyceptorów, natomiast II, rozwijająca się w ciągu kilkunastu minut od podania formaliny, odpowiada bólowi towarzyszącemu reakcji zapalnej [2]. W doświadczeniach obserwowano wyraźne hamowanie reakcji bólowych myszy względem kontroli zarówno przez AW-40, jak i AW-41, podanych w dawce 50 mg/kg. W teście przeciągania było to zmniejszenie liczby przeciągnięć odpowiednio o 64,6% i 78,2%, co jest porównywalne z efektem uzyskanym po podaniu znanego liganda receptorów typu I_2 - BU224 (75,45%). W teście formalinowym AW-41 (50 mg/kg) hamował reakcję nocyceptywną myszy w I i II fazie, odpowiednio o 38,7% oraz 70,3% wobec kontroli, zaś dla BU224 (10 mg/kg) odpowiednie wyniki wynosiły 41,1% oraz 62,8%.

PIŚMIENNICTWO:

[1] J.G. Villarinho, et al., “Antidepressant-like effect of the novel MAO inhibitor 2-(3,4-dimethoxy-phenyl)-4,5-dihydro-1h-imidazole (2-DPMI) in mice”, Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry, 2012, 39, 31–39

[2] D. Le Bars, M. Gozariu, S. W. Cadden, “Animal models of nociception”, Pharmacological Reviews, 2001, 53,
597-652

kontakt: damian.szczesny@gumed.edu.pl

WPŁYW AKTYWNOŚCI RECEPTORA WAPNIOWEGO (CaR) NA POZIOM INSULINY I GLUKOZY WE KRWI W OBECNOŚCI AKTYWATORA KANAŁÓW K_{ATP} U SZCZURÓW.

Anna Szczoczarz[1], Krzysztof Szafrański[2], Konrad Boblewski[1], Artur Lehmann[1], Jarosław Sławiński[2], Apolonia Rybczyńska[1]

[1]*Katedra i Zakład Patofizjologii Farmaceutycznej, Wydział Farmaceutyczny, Gdański Uniwersytet Medyczny*
[2]*Katedra i Zakład Chemii Organicznej, Wydział Farmaceutyczny, Gdański Uniwersytet Medyczny*

Mechanizm sekrecji insuliny przez komórki β trzustki obejmuje zamknięcie kanałów K_{ATP}, depolaryzację błony komórkowej i napływ Ca^{2+} do wnętrza komórki. Wzrost wewnątrzkomórkowego Ca^{2+} może być również wywołany aktywacją receptora wapniowego (CaR) występującego w wyspach trzustkowych. Diazoksyd hamuje wydzielanie insuliny i zwiększa stężenie glukozy we krwi. Mechanizm działania diazoksydu polega na otwarciu kanałów K_{ATP} i zahamowaniu napływu Ca^{2+} do komórek.

Niniejsze badanie miało na celu zbadanie w warunkach in vivo wpływu aktywacji CaR przez R-568 i hamowania CaR przez NPS2143 na poziom insuliny i glukozy w osoczu w obecności diazoksydu.

Szczury Wistar, po głodzeniu, znieczulono inaktyną i obciążono i.p. diazoksydem w dawce 40 mg/kg m.c. R-568 i NPS2143 podano dożylnie odpowiednio w dawkach 1 i 2 mg/kg m.c. Poziomy glukozy, Ca^{2+} i insuliny mierzono w wybranych punktach czasowych, podczas gdy ciśnienie krwi było monitorowane stale.

Diazoksyd znacząco podwyższył poziom insuliny we krwi u szczurów diazoksyd/R-568 i obniżył w grupie diazoksyd/NPS2143 w porównaniu do zwierząt, którym podawano sam diazoksyd. Ponadto, diazoksyd podwyższył poziom glukozy we krwi we wszystkich grupach. Jednak w porównaniu ze szczurami otrzymującymi sam diazoksyd, stężenie glukozy było niższe w grupie diazoksyd/R-568 oraz wyższe w grupie diazoksyd/NPS2143.

Wyniki te podkreślają znaczenie aktywności CaR w hipoinsulinemii i hiperglikemii wywołanej diazoksydem.

kontakt: anna.szczoczarz@gumed.edu.pl

WPŁYW SUBPOPULACJI HDL-2 I HDL-3 NA UWALNIANIE MATERIAŁU POWIERZCHNIOWEGO VLDL W CZASIE LIPOLIZY

Ewa Wieczorek[1], Agnieszka Ćwiklińska[1], Agnieszka Kuchta[1], Barbara Kortas-Stempak[1], Anna Gliwińska[1], Maciej Jankowski[1]

[1]*Zakład Chemii Klinicznej, Wydział Farmaceutyczny, Gdański Uniwersytet Medyczny*

Wstęp

HDL odgrywają ważną rolę w efektywności lipolizy triglicerydów VLDL (TG-VLDL) [1]. Celem niniejszego badania była ocena wpływu subpopulacji HDL-2 i HDL-3 na efektywność uwalniania powierzchniowych lipidów i apolipoprotein z VLDL w czasie lipolizy mediowanej przez lipazę lipoproteinową (LPL).

Materiały i metody

Krew pobierano od ochotników będących na czczo. VLDL, HDL-2 i HDL-3 izolowano metodą ultrawirowania. VLDL inkubowano z LPL (1 godz., 37°C, stosunek TG-VLDL:LPL 90:0,48 mg/dl, albumina 2%) przy braku lub w obecności HDL. Po inkubacji oddzielano remnanty VLDL i oznaczano stężenie zhydrolizowanych TG oraz uwolnionych powierzchniowych lipidów i apolipoprotein. Wyniki przedstawiono jako średnią±OS. Efekt HDL porównano za pomocą testu ANOVA (post hoc Tukey'a). Znamienność statystyczną przyjęto na poziomie $p<0,05$.

Wyniki

Przy braku HDL odsetek zhydrolizowanych TG-VLDL wyniósł 85±5%. Obecność HDL-2 i HDL-3 zwiększała efektywność lipolizy średnio o 8% ($p<0,001$). Przy braku HDL odsetek uwolnionych powierzchniowych lipidów i apolipoprotein wyniósł odpowiednio: 16±14% oraz 27±7%. HDL-2 zwiększały uwalnianie lipidów i apolipoprotein odpowiednio o 17% ($p<0,001$) i 51% ($p<0,001$), a HDL-3 – odpowiednio o 25% ($p<0,001$) i 59% ($p<0,001$). Odsetek uwolnionych lipidów i apolipoprotein był znamiennie wyższy w obecności HDL-3 niż HDL-2 ($p<0,05$).

Wnioski

HDL-3 w większym stopniu wpływają na uwalnianie składników materiału powierzchniowego podczas lipolizy i mogą przyczyniać się do bardziej efektywnej konwersji VLDL do remnantów VLDL.

PIŚMIENNICTWO:

[1] Ćwiklińska A, Cackowska M, Wieczorek E, Król E, Kowalski R, Kuchta A, et al., „Progression of Chronic Kidney Disease Affects HDL Impact on Lipoprotein Lipase (LPL)-Mediated VLDL Lipolysis Efficiency", Kidney Blood Press Res. 2018, 43, 3

kontakt: e.wieczorek@gumed.edu.pl

OCENA AKTYWNOŚCI PRZECIWGRUŹLICZEJ NOWYCH POCHODNYCH 6-CHLOROPIKOLINONITRYLU

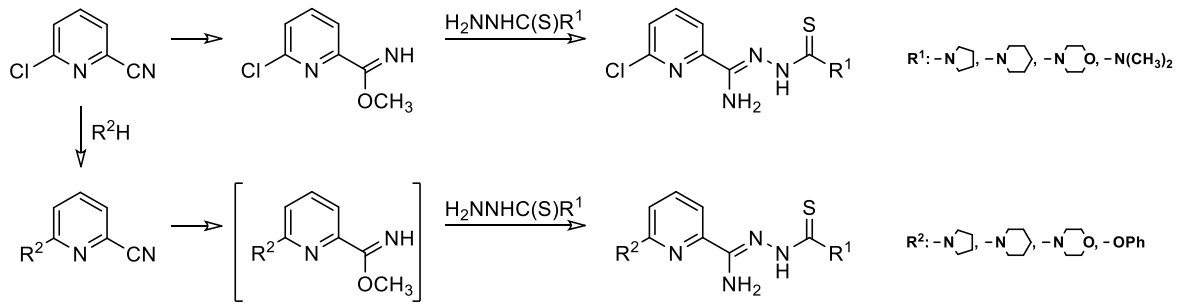
Dagmara Ziembicka[1], Ewa Augustynowicz-Kopeć[2],
Agnieszka Głogowska[2], Katarzyna Gobis[1]

[1]*Katedra i Zakład Chemii Organicznej, Wydział Farmaceutyczny, Gdański Uniwersytet Medyczny*
[2]*Zakład Mikrobiologii, Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie*

Czynnikami negatywnie wpływającymi na sytuację epidemiologiczną gruźlicy, identyfikowanej przez Światową Organizację Zdrowia jako choroba stanowiąca globalne zagrożenie zdrowotne, są: długi czas trwania terapii oraz stopień jej skomplikowania, stosunkowo wysokie ceny leków oraz wywoływane przez nie działania niepożądane, a w konsekwencji niepowodzenie terapii oraz rozpowszechnienie szczepów lekoopornych i wielolekoopornych [1]. W pełni uzasadnione są zatem poszukiwania efektywniejszych i lepiej tolerowanych chemioterapeutyków.

Obiecującym kierunkiem badań są związki będące analogami strukturalnymi jednego z najskuteczniejszych leków przeciwgruźliczych – izoniazydu. Dotychczas zastosowane modyfikacje polegające na wprowadzeniu ugrupowania tiosemikarbazydowego w pozycji C-2 oraz dodatkowego podstawnika w pozycji C-4 pierścienia pirydyny wytypowały tę grupę związków jako charakteryzującą się wysokim potencjałem terapeutycznym (MIC 0,4–25 μg/ml) [2].

W celu sprawdzenia wpływu na aktywność zmiany połączenia grupy funkcyjnej przy pierścieniu aromatycznym z C-4 na C-6, zaprojektowano kolejny cykl syntez, dla którego związkiem wyjściowym był 6-chloropikolinonitryl. Kondensaty posiadały chlor, pirolidynę, piperydynę, morfolinę lub ugrupowanie fenoksylowe w pozycji C-6 pierścienia pirydyny oraz aminy cykliczne lub *N,N*-dimetyloaminę przy łańcuchu tiosemikarbazydowym. Aktywność przeciwgruźliczą (MIC 0,5–512 μg/ml) wyznaczono w testach in vitro wobec dwóch szczepów *Mycobacterium tuberculosis*: standardowego $H_{37}Rv$ oraz klinicznego Spec. 210. Zdolność do hamowania wzrostu prątków wobec szczepu opornego była dla zdecydowanej większości pochodnych od 2 do 16-krotnie wyższa niż leku referencyjnego.



PIŚMIENNICTWO:

[1] https://www.who.int/tb/en/
[2] M. Krause et al., "4-Substituted picolinohydrazonamides as a new class of potential antitubercular agents", European Journal of Medicinal Chemistry 2020, 190:112106
kontakt: dagmara.ziembicka@gumed.edu.pl

SYNTEZA I AKTYWNOŚĆ BIOLOGICZNA NOWYCH POCHODNYCH 2-(2-ARYLOMETYLOTIO-4-CHLORO-5-METYLOBENZENOSULFONYLO)-1-FENYLOGUANIDYNY

Beata Żołnowska[1], Jarosław Sławiński[1], Anna Kawiak[2]

[1]*Katedra i Zakład Chemii Organicznej, Wydział Farmaceutyczny, Gdański Uniwersytet Medyczny*
[2]*Katedra Biotechnologii, Międzyuczelniany Wydział Biotechnologii UG-GUMed, Uniwersytet Gdański i Gdański Uniwersytet Medyczny*

Sulfonamidy od kilkudziesięciu lat są stosowane jako środki lecznicze, a wprowadzone do medycyny na wielką skalę, stały się obiektem zainteresowania wielu badaczy i obecnie stanowią klasę związków o wielokierunkowym działaniu. Kwas cynamonowy i jego naturalne analogi wykorzystywane są w leczeniu nowotworów od ponad stuleci. Ugrupowanie cynamonowe znaleziono w różnych biologicznie aktywnych substancjach o potwierdzonych właściwościach cytotoksycznych, jak i przeciwutleniających [1,2]. Zatem projektując hybrydy molekularne zawierające w swej strukturze fragmenty farmakoforowe kwasu cynamonowego i sulfonamidu można uzyskać związki o zwiększonej aktywności biologicznej, wynikającej z działania synergistycznego obydwu fragmentów.

Poszukując innowacyjnych niskocząsteczkowych chemioterapeutyków, zaprojektowano serię nowych pochodnych 2-(2-arylometylotio-4-chloro-5-metylobenzenosulfonylo)-1-fenyloguanidyny o potencjalnej aktywności przeciwnowotworowej. Nowe oryginalne związki stanowiły hybrydy molekularne zawierające farmakoforowy rdzeń 4-chloro-2-merkapto-5-metylobenzenosulfonamidu oraz ugrupowanie 4-acetylofenylowelub fragment o strukturze chalkonu. Zaprojektowane związki otrzymano na drodze syntezy organicznej. Strukturę związków potwierdzono analizą elementarną, spektroskopową (IR, ^{1}H NMR, ^{13}C NMR), rentgenostrukturalną i spektrometrią mas.

Otrzymane związki poddano ocenie aktywności cytotoksycznej w teście MTT wobec trzech linii komórkowych nowotworów ludzkich: raka piersi (MCF-7), okrężnicy (HCT-116) i raka szyjki macicy (HeLa). Wykazano, że szereg pochodnych serii 1-(4-acetylofenylo)-2-(benzenosulfonylo)guanidyn oraz 2-(benzenosulfonylo)-1-(4-cynamoilofenylo)guanidyn prezentujewysoką siłę działania wobec wszystkich linii komórek nowotworowych (IC_{50}: 10–21 μM, seria pierwsza oraz 4,7–15 μM, seria druga). Dodatkowo w testach przeprowadzonych na nienowotworowych komórkach linii HaCaT dowiedziono, że testowane związki charakteryzuje selektywność wobec komórek nowotworowych.

PIŚMIENNICTWO:

1] Z.M. Wang, H.C. Kolb, K.B. Sharpless, Large-scale and highly enantioselective synthesis of the taxol C-13 side chain through asymmetric dihydroxylation, *J. Org. Chem*. 1994, 59, 5104.
[2] N. Meydan, T. Grunberger, H. Dadi, M. Shahar, E. Arpaia, Z. Lapidot, J.S. Leeder, M. Freedman, A. Cohen, A. Gazit, A. Levitzki, C.M. Roifman,Inhibition of acute lymphoblastic leukaemia by a Jak-2 inhibitor,*Nature* 1996, 379, 645.

kontakt: beata.zolnowska@gumed.edu.pl

INDEKS AUTORÓW

Adamczuk Natalia 46
Adamczyk P 52
Artymowicz Małgorzata 47, 61
Augustynowicz-Kopeć Ewa 91
Balewski Łukasz 7
Bałachowska Anna 39
Baran Krystian 37
Barzowska Magdalena 53
Bazar Dagmara 20
Bączek Tomasz 21, 42, 62, 67, 72
Bąk Patrycja 9
Bednarski Patrick J. 7
Bicz Marcin 84
Bień Ewa 67
Błażejewicz Daria 9
Bobińska Sylwia 21
Boblewski Konrad 89
Bogusiewicz Joanna 21
Bojko Barbara 21
Borsuk-De Moor Agnieszka 48
Borymska Weronika 87
Borys Michał 48
Braczko Alicja 8
Bramora Piotr 49, 87
Bronowska Gabriela 50, 69
Brzezicha Justyna 9, 22
Brzezińska Joanna 9, 22
Buciński Adam 33
Bułakowska Anita 51
Burandt Daria 34, 60
Buszewska-Forajta Magdalena 52, 78
Buszewski B 52
Cal Krzysztof 70
Cąkała Karolina 50, 69
Centkowska Katarzyna 53
Chamerski Kordian 20
Chomiczewska Agnieszka 8
Chrostowska Alicja 77
Chyła Gabriela 54
Cieślik Bartosz 68
Ciżewska Julita 62
Czapiewska Katarzyna 88
Czuczwar Mirosław 48
Ćwiklińska Agnieszka 90
Daca Agnieszka 29
Dawidowska Joanna 47, 55
Dąbrowska Edyta 10
Dąbrowska Małgorzata 65
Dąbrowska-Kugacka Alicja 13
Dobrucka Iwona T. 73
Dobrucki Lawrence W. 73
Dudek I 55
Dudzik Danuta 14
Duzowska Katarzyna 56
Dużalski Andrzej 71
Dziadziuszko Rafał 17
Dziomba Szymon 36, 80, 82
Dziurkowska Ewelina 23
Fallarero Adyary 24
Fedorowicz Joanna 24
Filipecki Jacek 20
Frąckowiak Teresa 77
Gancarz Wioletta 81
Gawor Jan 34
Gdaniec Maria 7
Gilbert-Girard Shella 24
Gilis-Malinowska Natasza 11
Ginter Marta 25
Gliwińska Anna 90
Głogowska Agnieszka 91
Gobis Katarzyna 29, 57, 91
Godlewska Sylwia 46, 63, 74
Goździk Paulina 26, 58
Grembecka Małgorzata 9, 22, 50, 68, 69
Grodzicka Stella 59
Gruchała Marcin 66
Grynberg Marta 59
Grzeszczak Agnieszka 66
Grzybowska Ewa 41
Gucwa Magdalena 83
Hajtuch Justyna 27
Hałasa Rafał 51
Hliwa Aleksandra 60
Inkielewicz – Stępniak Iwona 27, 38 ,64
Jabłońska Patrycja 8
Jacyna Julia 47, 61
Jaguszewski Miłosz J. 11, 15, 18
Janczy Agata 34, 60
Jankowski Maciej 54, 65, 66, 80, 90
Jassem Jacek 17

Jaśkiewicz Maciej 38
Jońca Joanna 82
Kaczmarczyk Natalia 62
Kaczmarczyk-Sedlak Ilona 49, 87
Kalinowski Leszek 73, 80, 82
Kamedulska Agnieszka 28
Kamysz Wojciech 38
Kaska Łukasz 34, 60
Kaszuba Mateusz 33
Kawiak Anna 41, 75, 83, 86, 92
Kimel Katarzyna 63, 74
Klimowska Anna 12
Klinikowski Michał 58
Kokotkiewicz Adam 30
Konieczka Piotr 68
Konopacka Agnieszka 33, 40
Kordalewska Marta 61
Kornicka Anita 7, 77, 88
Kortas-Stempak Barbara 90
Kotewicz Milena 29
Kowalewska A 78
Kowalski Piotr 67, 72
Kowalski Robert 84
Kowalski Szymon 38, 64
Krauze-Baranowska Miroslawa 29, 46, 63, 74, 81
Krawczyk Małgorzata Anna 67
Kreft Ewelina 54, 65
Król Agata 30
Król-Górniak A 52
Kubik Łukasz 28
Kuchta Agnieszka 65, 66, 90
Kutryb-Zając Barbara 8
Kwiatkowska Joanna 15
Lahutta Monika 31
Lehmann Artur 89
Lewicka-Potocka Zuzanna 13
Lewko Barbara 29
Lizakowski S 55
Łuczkiewicz Maria 30
Maciejewski Bartosz 32
Macioszek Szymon 14, 47
Maliszewska Olga 67
Markuszewski Marcin 61
Markuszewski Michał J. 14, 48, 52, 55, 61, 78
Marzec-Wróblewska Urszula 33
Matuszewski Marcin 61
Mazur Liliana 24
Merks Piotr 18
Meyer-Szary Jarosław 15
Mickiewicz Agnieszka 66
Mierzejewska Paulina 8
Miękus Natalia 62, 67
Migas Piotr 46
Mika Adriana 26, 56, 60
Mikolaszek Barbara 32
Misztal-Szkudlińska Małgorzata 50, 68, 69
Modrzewski Mateusz 77
Mojsiewicz-Pieńkowska Krystyna 20
Monedeiro F 52
Moniuszko-Szajwaj Barbara 83
Morawska Małgorzata 34
Mroczek Jonatan 88
Musiał Bogusława 85
Narkiewicz Krzysztof 10
Nasal Antoni 39, 77, 88
Ochocka J. Renata 83
Olędzka Ilona 42, 62, 67
Onichimowski Dariusz 48
OstrowskaMaria 70
Pakiet Alicja 56
Pawlaczyk Agnieszka 71
Pelikant-Małecka Iwona 8
Pieckowski Michał 72
Piwowarczyk Paweł 48
Plenis Alina 42, 67
Płaczek Marcin 32
Płoska Agata 73, 80, 82
Pobłocka-Olech Loretta 63, 74
Pogorzelska Aneta 75
Połumackanycz Milena 33
Pomastowski P 52
Potrykus Marta 34
Prokopowicz Magdalena 22, 25, 35, 40
Prusko Agnieszka 76
Rachoń D 78
Raczak-Gutknecht Joanna 77
Rajska Anna 78
Raszewski Grzegorz 48
Rodzaj Wojciech 79
Roszkowska Anna 21, 42
Rościczak Marzenna 70
Rybczyńska Apolonia 89
Rypulak Elżbieta 48
Sabiniewicz Robert 15
Sałaga-Zaleska Kornelia 65, 80

Santos-Martinez Maria Jose 27
Savijoki Kirsi 24
Sączewski Franciszek 7
Sączewski Jarosław 24, 43
Sądej Rafał 40
Schöffski Patrick 14
Seklecka Blanka 16
Siekierzycka Anna 73
Siemiński Mariusz 65
Sikorski Artur 64
Siluk Danuta 14, 47, 55, 85
Skrzypski Marcin 17
Skwira Adrianna 25, 35, 40
Sławiński Jarosław 41, 51, 75, 86, 89, 92
Słomińska Ewa M. 8
Smiatacz Tomasz 16
Smoktunowicz Magdalena 36
Smoleński Ryszard T. 8
Sparzak-Stefanowska Barbara 81
Stachewicz Gracjana 47, 55
Stankiewicz Marta 34
Stańczak Artur 37
Stasiłojć Grzegorz 75
Steckiewicz Karol P. 38
Steć Aleksandra 80, 82
Stefanowicz-Hajduk Justyna 83
Stiepanow-Trzeciak Anna 84
Stochmal Anna 83
Struck-Lewicka Wiktoria 47
Strzemieczny Jakub 85
Sysiak-Sławecka Justyna 48
Szafrański Krzysztof 41, 86, 89
Szałabska-Rąpała Katarzyna 49, 87
Szczesio Małgorzata 57
Szczesny Damian 39, 88
Szczoczarz Anna 89
Szefer Piotr 50, 68, 69
Szewczyk Adrian 22, 25, 35, 40
Sznitowska Małgorzata 32, 44, 53, 71
Szybiak A 78
Szymański Michał 34, 60
Śledziński Tomasz 26, 34, 56, 60
Świeczkowski Damian 18
Tajer Donata 25
Tesmar Aleksandra 64
Tomczyk Ewelina 27
Tomczyk Marta 8
Tomorowicz Łukasz 41, 86
Treder Natalia 42, 67
Viapiana Agnieszka 33
Waleron Krzysztof 33, 34, 36, 82
Waleron Małgorzata 34, 82
Walker Gavin 40
Wesołowski Marek 23, 33
Wiczling Paweł 5, 28, 48
Wieczorek Ewa 66, 90
Wielgomas Bartosz 12, 79
Wiśniewska Paulina 43
Wolska Eliza 44
Woźniak Agnieszka 14
Woźniak Marcin 73
Wójcik Michał 27
Wypij Fryderyk 58
Zabiegała Bożena 30
Ziembicka Dagmara 57, 91
Zych Maria 49
Żołnowska Beata 41, 92