



Katedra i Zakład Syntezy i Technologii Chemicznej Środków  
Leczniczych z Pracownia Modelowania Komputerowego

Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Analityki Medycznej  
Uniwersytet Medyczny w Lublinie  
ul. Chodźki 4A, 20-093 Lublin,  
Tel./fax. 0-81-535 73 55



Chair and Department of Synthesis and Chemical Technology  
of Pharmaceutical Substances with Computer Modeling Lab

Faculty of Pharmacy with Division of Medical Analytics  
Medical University of Lublin  
4A Chodzki str., 20-093 Lublin, Poland  
Phone/fax \*048-81-535 73 55

## OCENA

osiągnięcia naukowego zatytułowanego „**Poszukiwanie związków o aktywności przeciwdrobnoustrojowej i cytotoksycznej w grupie nowych kompleksów srebra(I) i miedzi (II) z pochodnymi (benz)imidazolu i pirydyny.**”

oraz dorobku naukowo-dydaktycznego i organizacyjnego  
w postępowaniu o stopień doktora habilitowanego

dr **Urszuli Kalinowskiej-Lis**

z Zakładu Chemii Bionieorganicznej, Katedry Chemii Medycznej, Wydziału  
Farmaceutycznego, Uniwersytetu Medycznego w Łodzi.

Przedstawiona do recenzji rozprawa habilitacyjna oparta jest na ośmiu opublikowanych w latach 2009-2016 publikacjach (jedna w 2009, dwie w 2011, pozostałe w latach 2014-2016), o łącznym współczynniku IF równym 20.104 (232 punktów listy A MNiSzW). Publikacje stanowią zwarty cykl opisujący syntezę nowych kompleksów srebra(I) i miedzi(II) z fosforanowymi i hydroksyalkilowymi pochodnymi pirydyny, imidazolu i benzimidazolu, badanie ich cech strukturalnych oraz potencjalnej aktywności biologicznej – przeciwbakteryjnej, przeciwgrzybiczej i cytotoksycznej na komórki nowotworowe i zdrowe fibroblasty skóry. Specjalistyczne badania przedstawione w publikacjach wykonane były w większości w Zakładzie Chemii Bionieorganicznej Katedry Chemii Medycznej (synteza, analiza spektralna, modelowanie molekularne). Pozostałe wykonano we współpracy z Katedrą Mikrobiologii Przemysłowej i Biotechnologii, Instytutu Mikrobiologii, Biotechnologii i Immunologii, Uniwersytetu Łódzkiego (aktywność przeciwbakteryjna i przeciwgrzybicza), Zakładem Mikrobiologii Farmaceutycznej i Diagnostyki Mikrobiologicznej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi (aktywność przeciwbakteryjna i przeciwgrzybicza), Katedry Farmacji Stosowanej i Biotechnologii, Wydziału Farmaceutycznego, Uniwersytetu Medycznego w Łodzi (cytoaktywność), Katedrą Chemii Teoretycznej i Strukturalnej, Wydziału Chemii, Uniwersytetu Łódzkiego (krystalografia), Instytutem Chemii Ogólnej i Ekologicznej, Politechniki Łódzkiej (krystalografia), Zakładem Chemii Analitycznej, Wydziału Chemii, Uniwersytetu Wrocławskiego (widma EPR i pomiary magnetyczne). Pojedynczo habilitantka korzystała także z innych jednostek jeżeli chodzi o badania krystalograficzne. W siedmiu publikacjach dr Kalinowska-Lis jest pierwszym autorem i autorem wiodącym a w jednej autorem drugim. Współautorzy w swoich oświadczeniach podkreślają, że założenia metodyczne badań pochodziły od dr Kalinowskiej-Lis.

W sumie (uwzględniając również cykl habilitacyjny) dr Kalinowska-Lis jest autorką 24 publikacji w impaktowanych czasopismach naukowych o zasięgu krajowym i międzynarodowym. Sumaryczna wartość indeksu IF wynosi **57.361 (559)** punktów MNiSzW, 12.63 IC). Wartości te dla prac, w których dr Kalinowska-Lis jest pierwszym autorem wynoszą odpowiednio **35.646 (272)** Ilość cytowani wymienionych publikacji wynosi według ISI WoS **251** a indeks Hirsch'a **8**.

Cykl prac obejmujących rozprawę habilitacyjną jest monotematyczny i w sposób zaplanowany dotyczy syntezy nowych kompleksów srebra(I) i miedzi(II) z ligandami, które są pochodnymi pirydyny, imidazolu (metronidazol) i benzimidazolu. Modyfikacje układów heterocyklicznych – grupy hydroksyalkilowe umożliwiały tworzenie kompleksów poprzez koordynację atomu tlenu a obecność pierścieniowych atomów azotu także poprzez koordynację atomów azotu. Koordynacja tego typu jest odwracalna co ułatwia uwalnianie ligandów po podaniu i jednocześnie znacznie podnosi aktywność przeciwdrobnoustrojową w odróżnieniu do koordynacji poprzez atomy siarki czy fosforu. Oprócz opracowania wydajnych metod syntezy w osiągnięciu zaprezentowano również bardzo szczegółową analizę rentgenostrukturalną. Analiza strukturalna jest bardzo dokładna i obszerna. Oprócz krystalografii stosowano również metody spektralne – IR, EPR, NMR.

Metodyka ta mieści się w szeroko pojętej tematyce Zakładu Chemii Bionieorganicznej Katedry Chemii Medycznej, Uniwersytetu Medycznego w Łodzi obejmującej organiczne modyfikacje kompleksów metali przejściowych, ale jest jednocześnie nowatorska, ponieważ zastosowane układy pirydyny, imidazolu i benzimidazolu, szczególnie w połączeniu z atomem srebra(I) nie są często stosowane jako ligandy w badanych pochodnych a otrzymane związki wykazywały pożądaną, przeciwdrobnoustrojowy i cytotoksyczny efekt. Otrzymane związki wykazywały powinowactwo mikromolowe (MIC), w niektórych przypadkach silniejsze od związków referencyjnych – AgNO<sub>3</sub> i AgSD (silver sulfadiazine). Kompleksy wykazywały się zdecydowaną fotostabilnością. Wszystko to w połączeniu z aktywnością przeciwbakteryjną było na tyle interesujące, że zaowocowało zgłoszeniami patentowymi polskimi (2 zgłoszenia) i jednym zgłoszeniem europejskim. Wskazuje to na bardzo dużą umiejętność habilitantki we właściwym projektowaniu badań oraz wystarczającą wiedzą teoretyczną i praktyczną do skutecznej ich realizacji. To unikalna kombinacja. W tym miejscu zabrakło mi krótkiej informacji o ilości cytowań dla prac obejmujących monografię. Wartość ta pomogłaby znacznie recenzentowi w ocenie aspektu nowatorskości prezentowanych badań. Udział habilitantki we wszystkich pracach w ramach monografii został przez współautorów uznany za wiodący ale bez wskazania udziału procentowego.

Wyraźnie zabrakło mi również dyskusji wpływu badanych kompleksów na maszynię komórkową. Żadne próby wyjaśnienia potencjalnego mechanizmu działania nie zostały podjęte.

Zarówno ilość publikacji, wartość ich sumarycznego współczynnika IF jak i ilość cytowań są wystarczające i wskazują na dużą już samodzielność habilitantki. Tematyka badawcza habilitantki jest spójna i zaplanowana. Zresztą zainteresowanie kompleksami o aktywności biologicznej widać u habilitantki od początku pracy naukowej. Tematykę tą poruszała także w swoim doktoracie, który obroniła w roku 2005.

Habilitantka 25 razy prezentowała wyniki swoich badań na zjazdach krajowych i międzynarodowych w formie posterów.

Doświadczenie zagraniczne habilitantki to kilkudniowe (5-10 dni) pobyty na Uniwersytecie w Louvain w 2002 roku oraz na Uniwersytecie w Urbino w roku 2010. Brała udział w 3 grantach badawczych KBN, NCN jako główny wykonawca i

wykonawca. Za osiągnięcia naukowe otrzymała w latach 2003-2014 8 nagród naukowych JM Rektora Uniwersytetu Medycznego w Lublinie a w roku 2009 Nagrodę Naukową Ministra Zdrowia.

Oceniając osiągnięcia pozanaukowe habilitantki w zakresie działalności dydaktyczno-organizacyjną, chciałbym podkreślić, że nie znalazłem w Załącznikach informacji o zaangażowaniu habilitantki w prowadzenie zajęć dydaktycznych. Jest natomiast współautorką skryptu dla studentów farmacji „Ćwiczenia z chemii ogólnej z elementami chemii nieorganicznej i bionieorganicznej” wydanej w 2008 roku. Opiekowała się 7 pracami magisterskimi.

Biorąc pod uwagę powyższe uważam, że habilitantka posiada dorobek naukowy, który wskazuje na duże doświadczenie i wiedzę w obszarze badawczym dotyczącym kompleksów metali przejściowych o aktywności przeciwdrobnoustrojowej. Skład monografii wskazuje na samodzielność i skuteczność w wyborze celi badawczych, planowaniu badań oraz analizie uzyskanych wyników przez habilitantkę. Niewątpliwie duża wiedza ogólna i umiejętność jej przekazania predestynują habilitantkę do samodzielnej pracy i uzyskania stopnia doktora habilitowanego nauk farmaceutycznych. Wniosuję więc do Wysokiej Rady Wydziału Farmaceutycznego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi o dopuszczenie doktor Katarzyny Kalinowskiej-Lis do dalszych etapów postępowania w przewodzie habilitacyjnym.



Prof. dr hab. Dariusz Matosiuk

Lublin, dn. 16.08.2016