



Warszawa, 15 sierpnia 2026 r.

Prof. dr hab. Joanna Trylska
e-mail: joanna@cent.uw.edu.pl

Prof. dr hab. Zbigniew Kaczyński
Przewodniczący Rady Dyscypliny Nauki Chemiczne
Wydział Chemii
Uniwersytet Gdański

Recenzja rozprawy doktorskiej mgr Katarzyny Łady

Przedstawiona mi do recenzji rozprawa doktorska mgr Katarzyny Łady jest zatytułowana „Analogi cząsteczki Cystapep 1 jako nowa klasa związków przeciwbakteryjnych wobec *Staphylococcus aureus* opornego na metycylinę (MRSA): projektowanie, synteza i badania biologiczne”. Promotorką rozprawy jest prof. dr hab. Sylwia Rodziewicz-Motowidło, a promotorką pomocniczą dr Maria Dzierżyńska. Praca została wykonana w Katedrze Chemii Biomedycznej Wydziału Chemii Uniwersytetu Gdańskiego i przygotowana w dyscyplinie nauki chemiczne.

Tematyka rozprawy dotyczy projektowania, syntezy i określenia właściwości biologicznych peptydomimetyków aktywnych wobec szczepów *Staphylococcus aureus* opornych na metycylinę. Punktem wyjścia była cząsteczka Cystapep 1 (w rozprawie oznaczana jako A-20), wywodząca się z N-końcowego fragmentu ludzkiej cystatyny C. Narastająca oporność *S. aureus* na antybiotyki β -laktamowe oraz brak nowych skutecznych leków sprawiają, że poszukiwanie związków o innym mechanizmie działania jest niezwykle istotne. Pani Katarzyna Łada podjęła się zadania obejmującego wszystkie etapy, od racjonalnego projektowania analogów Cystapep 1, wspartego analizą zależności struktura-aktywność, poprzez syntezę i charakterystykę fizykochemiczną, aż po badania mikrobiologiczne, komórkowe i proteomiczne. Połączenie chemii syntetycznej, mikrobiologii i proteomiki w jednej rozprawie wymagało od doktorantki opanowania szerokiego warsztatu badawczego.

Na dorobek naukowy doktorantki składa się praca opublikowana w roku 2025 w czasopiśmie *ACS Omega*, w której mgr Łada jest trzecią autorką, oraz siedem doniesień konferencyjnych, w tym na konferencjach zagranicznych, m.in. na 12th International Meeting on Antimicrobial Peptides w Dublinie (2025) oraz na 37th European Peptide Symposium we Florencji (2024). Głównie wyniki rozprawy nie zostały dotąd opublikowane ze względu na trwającą procedurę patentową dotyczącą struktur nowych analogów Cystapep 1.

Doktorantka brała udział w projekcie NCN Preludium Bis 2 i w związku z tym odbyła trzymiesięczny staż w Karolinska Institutet w grupie prof. Romana Zubareva, finansowany przez NAWA. Kierowała czterema projektami w programie Badania Młodych Naukowców Wydziału Chemii UG. Obecnie jest wykonawcą w projektach Horizon Europe (Bio4Pak) oraz Swiss-Polish Cooperation Programme (ChitoCare), co świadczy o jej dużej aktywności.

Rozprawa jest napisana w języku polskim i ma klasyczny układ. Praca wraz z trzema załącznikami liczy blisko 200 stron. Jest podzielona na sześć części (Wstęp literaturowy, Hipoteza badawcza i cel pracy, Materiały i metody, Wyniki badań i dyskusja, Podsumowanie, Literatura cytowana) i uzupełniona o wykaz skrótów oraz dorobku naukowego. Bibliografia zawiera 245 pozycji. Układ pracy jest klarowny i logiczny. Po przeglądzie literatury i sformułowaniu hipotezy oraz celów następuje opis metod, a dalej wyniki wraz z dyskusją i podsumowanie.

W Rozdziale I autorka opisuje czynniki wirulencji *S. aureus* i podkreśla, że jest to jeden z najgroźniejszych patogenów opornych na antybiotyki. Następnie po kolei opisuje różne związki stosowane w terapii zakażeń MRSA (wankomycyna, daptomycyna, linezolid, dalbawancyna, orytawancyna), peptydy przeciwdrobnoustrojowe (LL-37, β -defensyny) oraz peptydomimetyki (brylacydyna, LTX-109, Cystapep 1) oraz mechanizmy działania

związków przeciwbakteryjnych i metody ich badania. Ostatnia część Wstępu poświęcona jest metodom omicznym oraz obrazowaniu i znakowaniu komórek bakteryjnych. Całość Wstępu jest dobrze przemyślana, ponieważ wprowadza narzędzia wykorzystane później w części eksperymentalnej. Wstęp jest napisany kompetentnie, jest opatrzone licznymi rysunkami, dobrze się go czyta i przygotowuje czytelnika do dalszych rozdziałów. Odczułam natomiast pewien niedosyt w podrozdziale poświęconym Cystapep 1. Dotychczasowa wiedza o zależnościach struktura-aktywność w tej rodzinie związków stanowiła podstawę zaprojektowania nowych analogów, więc spodziewałam się wyróżnienia tego związku. Moim zdaniem zasługiwałby on na obszerniejsze omówienie niż zwarte zestawienie w Tabeli 1. Brakowało mi też porównania Cystapep 1 z innymi peptydomimetykami omówionymi we Wstępie.

Rozdział II zawiera hipotezę oraz cel rozprawy, który jest rozpisany na dziewięć zadań szczegółowych, od analizy chemometrycznej i projektowania, poprzez syntezę i badania aktywności, aż po analizę mechanizmu działania i próbę identyfikacji celu molekularnego. Cele są jasno postawione, dobrze umotywowane i konsekwentnie realizowane w dalszej części pracy. Wszystkie zadania zostały przez autorkę zrealizowane, a wynik ostatniego zadania, choć negatywny, gdyż nie znaleziono jednoznacznego celu molekularnego, został w dalszych częściach rozprawy przedstawiony rzetelnie. Doceniam próbę poszukiwania celu dla otrzymanych analogów, gdyż takie badania są często szukaniem "igły w stogu siana", nie ma jednego celu molekularnego, a dany peptydomimetyk może działać na wiele sposobów.

W Rozdziale III (Materiały i metody) autorka opisuje metody dotyczące analiz chemometrycznych. Następnie przedstawia metody syntezy prekursorów i produktów końcowych, oczyszczanie, badania mikrobiologiczne, badania stabilności, badania komórkowe (cytotoksyczność wobec keratynocytów HaCaT, aktywność hemolityczna), zdolność do redukcji biofilmu, badania mechanizmu działania z użyciem prekursorów znakowanych trytem, testu wychwyty jodku propidyny oraz TEM, a także analizy proteomiczne. Zakres opanowanych technik wykracza poza typowy warsztat rozprawy z chemii medycznej. Poziom szczegółowości opisu jest w większości wystarczający do odtworzenia doświadczeń. Są miejsca, w których nie podano liczby niezależnych powtórzeń biologicznych albo w których liczba powtórzeń podana w rozdziale różni się od podanej w podpisach rysunków. Na uznanie zasługuje również to, że doktorantka jednoznacznie wskazuje, które elementy pracy wykonała samodzielnie, a które powstały z pomocą innych członków zespołu oraz we współpracy. Tym sposobem udział doktorantki w badaniach stanowiących rozprawę został jasno i uczciwie określony.

Rozdział IV (Wyniki badań i dyskusja) stanowi trzon rozprawy. Autorka opisuje projektowanie analogów z wykorzystaniem metod chemometrycznych i analizy SAR, syntezy nowych peptydomimetyków, badania mikrobiologiczne, ocenę stabilności, badania komórkowe, zdolność do redukcji biofilmu, analizy mechanizmu działania oraz analizy proteomiczne. Każdy podrozdział autorka kończy dyskusją odnoszącą wyniki do literatury oraz wskazuje ograniczenia zastosowanego podejścia.

Część poświęcona projektowaniu związków jest oparta na analizie danych uzyskanych wcześniej w Katedrze Chemii Biomedycznej UG. Doktorantka uzasadniła, dlaczego wybrała podejście projektowania oparte na ligandzie. Analiza wykazała, że aktywność przeciwbakteryjna tych związków koreluje z deskryptorami opisującymi rozmiar cząsteczki, lipofilowość, polarność i rozpuszczalność. Podejście to pozwoliło racjonalnie zawęzić pulę związków przeznaczonych do syntezy.

W części syntetycznej doktorantka otrzymała aż 28 pochodnych Cystapep 1 metodą klasycznej syntezy w roztworze. Struktury 2D związków zostały przedstawione w Tabeli 2, a zapis struktur w notacji SMILES w Załączniku 2. Wybór syntezy w roztworze zamiast na nośniku stałym jest uzasadniony krótką sekwencją i wprowadzaniem niestandardowych fragmentów. Wykonanie tych syntez wymagało ogromnego nakładu pracy.

Badania mikrobiologiczne stanowią istotną część pracy, gdyż pozwoliły ocenić, czy zaprojektowane analogi mają lepsze właściwości przeciwbakteryjne niż oryginalny związek A-20. Doktorantka wyznaczyła wartości MIC i MBC wobec *S. aureus* ATCC 29213 oraz *S. pyogenes* ATCC 19615 (Tabela 4). Dla kilku analogów otrzymała 4-16-krotnie niższy MIC niż dla związku wiodącego A-20. Na przykład, dla A-20 wartość MIC wobec *S. aureus* wyniosła 32 µg/ml,

natomiast dla A-76 - 2 µg/ml, a dla A-241 i A-248 - 4 µg/ml. Wartości MBC były na ogół równe wartościom MIC lub dwukrotnie wyższe, co wskazuje na działanie bakteriobójcze, a nie tylko bakteriostatyczne. Dla peptydów przeciwdrobnoustrojowych typowe wartości MIC wobec bakterii Gram-dodatnich są zwykle rzędu kilkudziesięciu µg/ml, więc 2-4 µg/ml należy uznać za niskie stężenia.

Na podstawie badań aktywności autorka wywnioskowała, że o skuteczności analogu decyduje przede wszystkim końcowy fragment hydrofobowy P5. Stwierdziła, że korzystne jest umiarkowane zwiększenie hydrofobowości, ale rozbudowanie układu aromatycznego lub wprowadzenie dodatkowego ugrupowania guanidynowego obniża aktywność. Dla bakterii Gram-ujemnych (*E. coli*, *P. aeruginosa*, *A. baumannii*) wartości MIC przekraczały na ogół 512 µg/ml, co potwierdziło, że spektrum działania tej klasy związków jest ukierunkowane na bakterie Gram-dodatnie. Doktorantka rozszerzyła badania na panel izolatów MRSA, co uważam za istotny element pracy. Wykazała, że wartości MIC najlepszych analogów mieszczą się w zakresie 4-8 µg/ml.

Następnie pokazała, że wszystkie analogi są stabilne w wodzie, ale w ludzkim osoczu trwałość była zróżnicowana, jednak po 24 h zachowały co najmniej 75% stężenia początkowego. Uważam, że na tle peptydów przeciwdrobnoustrojowych, dla których degradacja proteolityczna w osoczu jest jednym z głównych ograniczeń, jest to bardzo dobry wynik. Doktorantka oceniła też cytotoksyczność wobec ludzkich keratynocytów HaCaT oraz aktywność hemolityczną wobec erytrocytów. W zakresie do 16 µg/ml żaden ze związków nie obniżał istotnie żywotności keratynocytów, a hemolizy nie obserwowano do 32 µg/ml, z wyjątkiem analogu A-241.

Doktorantka oceniła też aktywność wybranych analogów przeciw biofilmowi, wskazując na jego redukcję. Badania te wykonała trzema technikami. Podkreśliła, że badania przeprowadziła na jednym szczepie i dla biofilmu we wczesnej fazie wzrostu, więc po raz kolejny krytycznie podeszła do własnych wyników, co zasługuje na pochwałę.

Analiza mechanizmu działania zaprojektowanych peptydomimetyków jest interesującą częścią rozprawy, gdyż tego typu analizy są zwykle pomijane. Wykorzystując prekursorzy znakowane trytem, doktorantka prześledziła wpływ analogów na syntezę. Najsilniej hamowana była synteza DNA i RNA a synteza białka była zachowana, co pozwoliło wykluczyć rybosom jako miejsce działania analogów. Test wychwyty jodku propidyny wykazał, że permeabilizacja błony cytoplazmatycznej pojawiła się dopiero przy stężeniach co najmniej $2 \times \text{MIC}$, a więc wyższych niż te, przy których obserwowano zahamowanie syntezy kwasów nukleinowych. Przemawia to przeciw wyłącznie błonowemu mechanizmowi działania. Obrazy TEM ujawniły dodatkowo zaburzenia jednorodności cytoplazmy. Doświadczenia te nie pozwoliły jednak jednoznacznie wskazać celu molekularnego analogów.

Ostatnią część wyników stanowią analizy proteomiczne wykonane podczas stażu w Karolinska Institutet. Doktorantka zastosowała dwie metody: PISA, oceniającą zmiany rozpuszczalności białek w lizacie po ekspozycji na gradient temperatury oraz FITEp, opartą na inkubacji żywych komórek i analizie zmian proteomu. W obu doświadczeniach zidentyfikowała ponad tysiąc białek, jednak żadna z metod nie wskazała dominującego celu. Doktorantka zinterpretowała ten wynik jako potwierdzenie wielokierunkowego mechanizmu działania. Niezależnie od wyniku, opanowanie metod PISA i FITEp oraz wykonanie doświadczeń w ciągu trzymiesięcznego stażu uważam za istotne osiągnięcie warsztatowe.

Wyniki w Rozdziale IV są przedstawione przejrzysto, rysunki i tabele są czytelne, dyskusja odnosi się do literatury, a przy każdym wniosku wskazano ograniczenia.

Rozdział V (Podsumowanie) jest napisany konkretnie, w punktach i nie zawiera wniosków wykraczających poza uzyskane dane. W punkcie 9 doktorantka stwierdziła, że metody proteomiczne nie pozwoliły na wskazanie celu molekularnego. Wskazała A-76 i A-241 jako związki o największym potencjale aplikacyjnym, które łączą wysoką aktywność, zdolność do redukcji biofilmu, biostabilność oraz brak toksyczności w zakresie stężeń aktywnych przeciwbakteryjnie. Brakuje mi wyraźnie wyodrębnionego akapitu podsumowującego kierunki dalszych prac. Propozycje takie są w rozprawie, ale są rozproszone w dyskusji poszczególnych podrozdziałów.

Po przeczytaniu rozprawy nasunęło mi się kilka pytań, które przedstawiam poniżej. Nie umniejszają one wartości pracy, lecz mogą stać się przedmiotem dyskusji podczas obrony.

Str. 84, Rysunek 20, Czy te obszary strukturalne P1-P5 odpowiadają resztom substratu zajmującym kieszenie S1-S5 proteazy cysteinowej, czy są to autorskie oznaczenia bloków budulcowych peptydomimetyku? Czy autorka myślała o wydłużeniu peptydomimetyku Cystapep 1 poza pozycje P1-P5?

Str. 85, Proszę o dokładniejsze wyjaśnienie deskryptorów topologicznych ON1V i ZM1V, gdyż nie widziałam ich opisu w rozprawie.

Skąd może pochodzić efekt oddziaływania peptydu A-20 i jego analogów z błoną, skoro ma on niski formalny ładunek całkowity (+1e) i jest zbyt krótki, by przyjmować stabilną strukturę drugorzędową?

Str. 66, podrozdział 4.4, Autorka napisała, że badanie prowadziła w trzech powtórzeniach technicznych. Mam ogólne pytanie: ile było powtórzeń biologicznych przeprowadzanych podczas doświadczeń, na przykład MIC i MBC? Czy przeprowadzono niezależne powtórzenia biologiczne, na przykład z osobno przygotowanym inokulum i nowo sporządzonymi roztworami związków?

Badania termostabilności wykazały, że analogi zachowują aktywność po ogrzaniu do 70 i 90°C, podczas gdy A-20 częściowo ją tracił. Nie jest dla mnie jasne, po co był badany wpływ ogrzewania związków na aktywność przeciwbakteryjną (wartości MIC), czy ze względu na słabą rozpuszczalność czy na planowane wprowadzanie tych związków do materiałów opatrunkowych? Chętnie dowiedziałabym się, jak był przeprowadzany ten eksperyment.

Czy autorka ma pomysły, jak poprawić rozpuszczalność analogów, np. poprzez zwiększenie ładunku? Rozpuszczalność była parametrem brany pod uwagę podczas projektowania, ale mimo to wystąpiły problemy podczas badań biologicznych.

Czy w badaniach stosowano jakiś inny antybiotyk referencyjny oprócz związku wiodącego A-20, na przykład wankomycynę? Pytam, gdyż wartości MIC oznaczono metodą mikrorozcieńczeń w podłożu BHI, a nie w zalecanej przez CLSI/EUCAST podłożu Muellera-Hintona. Doktorantka uzasadniła to możliwością porównania z wcześniejszymi badaniami tej rodziny związków. Jednak bez kontroli dla antybiotyku referencyjnego i podłoża trudno odnieść uzyskane wartości do danych literaturowych.

Czy autorka myślała o metodach pozwalających na pomiar potencjału błonowego, na przykład z użyciem DiSC₃(5), co pozwoliłoby rozdzielić depolaryzację błony od jej permeabilizacji?

Model SAR posłużył do zaprojektowania nowej serii analogów, a więc do predykcji. Czy po zsyntezowaniu i przebadaniu związków porównano zmierzone wartości np. MIC z aktywnościami przewidzianymi przez model?

Zakres badanych stężeń podany w rozdziale Metody wynosi 4-512 µg/ml, natomiast w Tabeli 4 dla analogu A-76 podano wartości MIC i MBC równe 2 µg/ml, a więc poniżej najniższego stężenia w tym zakresie. Proszę o wyjaśnienie tej rozbieżności.

Aktywność wobec bakterii Gram-ujemnych była wyraźnie niższa. Czy może to być skutek bariery, jaką stanowi błona zewnętrzna, czy raczej aktywnego usuwania związków przez pompy?

Szczep kliniczny MRSA 342 wykazywał wyraźnie niższą wrażliwość na badane związki. Czy znana jest przyczyna?

Stabilność w osoczu badano przy stężeniu 350 µg/ml, a więc znacznie powyżej wartości MIC. Czy przy niższych stężeniach obraz stabilności mógłby być inny?

Czy dla najaktywniejszych analogów wyznaczono wskaźniki selektywności, na przykład stosunek IC₅₀ dla komórek HaCaT do MIC oraz HC₅₀ do MIC? Pozwoliłoby to na ilościowe porównanie otrzymanych związków ze związkami referencyjnymi omówionymi we wstępie literaturowym.

W badaniach nad biofilmem interesuje mnie, czy oceniano wyłącznie działanie na biofilm już utworzony, czy także zdolność do hamowania jego powstawania oraz czy wyznaczono wartości MBEC.

Autorka wymieniła projekt w programie Badania Młodych Naukowców dotyczący syntezy rybosomalnego białka S16 i jego oddziaływania z A-20. Czy A-20 oddziałuje z S16?

Jak doktorantka ocenia ryzyko narastania oporności na tę klasę związków?

Wybór linii keratynocytów HaCaT jako modelu komórkowego sugeruje, że doktorantka widzi zastosowanie tych związków przede wszystkim w zakażeniach skóry i ran. Czy planowane są dalsze badania na modelu skóry, a także prace nad postacią do stosowania miejscowego?

Podczas czytania rozprawy znalazłam także kilka drobnych błędów i literówek, które nie wpływają na wartość merytoryczną, ale wymieniam je z obowiązku recenzenta.

str. 22 i 25, powtórzona numeracja podrozdziałów „2.1.1. Wankomycyna” oraz „2.1.1. Daptomycyna”; numeracja kolejnych podrozdziałów rozdziału 2.1 jest w związku z tym przesunięta

str. 23, w nazwie "D-alanylo-D-alaniny" D powinno być napisane kapitalikiem

str. 25, podpis pod Rysunkiem 2, dobrze by było uszczegółowić podpis, odróżnić peptyd od wankomycyny, opisać wiązania wodorowe, podpisać acylowaną lizynę

str. 31, przydałoby się wyjaśnienie różnic między modelem A i C, gdyż na Rysunku 8 nie jest to wyraźnie widoczne

str. 35, powtórzone "się" i tautologia "Charakteryzują się one się kationowym charakterem,"

str. 45, powinno być "w tym topoizomeraz."

str. 57, powinno być "metylowych"

str. 62, brak spacji w „zsyntezowanychpeptydomimetyków"

str. 67, powinno być "wyposażonego w detektor"

str. 73, 75 i 76, powinno być „osiągnięcia"

str. 76, powinno być „Dobór związków ... miał na celu"

str. 78 oraz wykaz skrótów na str. 15, powinno raczej być „DTT (ditiotreitoli)", a nie „ditioeterotiol"

str. 78, powinno raczej być „próbki poddałam alkilowaniu", gdyż jodoacetamid alkiluje reszty cysteinowe, nie alkalizuje próbki

str. 82, powinno być „hodowałam do $OD_{600} = 0,2$ "

str. 82, powinno być „Po zakończeniu"

str. 107, powinno być „w porównaniu ze związkiem wyjściowym"

str. 110, literówka „peptydomiemtyk"

str. 121, Tabela 7, dla analogu A-76 po ogrzaniu związku do 90°C podano MIC „44" $\mu\text{g/ml}$, a powinno być 4 $\mu\text{g/ml}$

str. 149, powinno być „proteomu", a nie „protomu"

str. 153, powinno być „z komórką bakteryjną"

str. 155, powinno być „analizę chemometryczną"

str. 155, powinno być „A-20"

str. 156, powinno być „oraz ocena aktywności hemolitycznej"

str. 158, literówka „Atywność" w wykazie doniesień konferencyjnych

W niektórych miejscach występuje niepoprawna odmiana nazw w odsyłaczach do tabel i rysunków, na przykład „przedstawiłam w Tabela 1" (str. 39) zamiast „w Tabeli 1" oraz „na Rysunek 41" zamiast „na Rysunku 41" (str. 129), "przedstawiłam na Rysunek 20" zamiast "na Rysunku 20" (str. 88).

Podsumowując, uważam, że Doktorantka podeszła kompleksowo do zbadania nowych analogów peptydomimetyku Cystapep 1. Za najważniejsze jej osiągnięcia uważam, po pierwsze zaprojektowanie i otrzymanie serii peptydomimetyków, wśród których najaktywniejsze związki mają wartości MIC w zakresie 2-8 $\mu\text{g/ml}$ wobec bakterii *S. aureus*, a więc 4-16-krotnie niższe niż dla struktury wiodącej A-20. Po drugie, autorka

wykazała, że o aktywności analogów Cystapep 1 decyduje przede wszystkim końcowy fragment hydrofobowy P5. Jest to wartościowy wniosek, który może być przydatny do dalszej optymalizacji struktury. Po trzecie, autorka wykazała znaczną stabilność otrzymanych związków w ludzkim osoczu, co usuwa jedno z podstawowych ograniczeń peptydów przeciwdrobnoustrojowych. Po czwarte, wykazała, że hamowanie syntezy DNA i RNA zachodzi przy stężeniach niższych niż te, przy których obserwuje się permeabilizację błony cytoplazmatycznej, co stanowi argument przeciw wyłącznie błonowemu mechanizmowi działania tej klasy związków. Po piąte, zastosowanie metod PISA i FITeXP w układzie bakteryjnym i wykorzystanie ich do porównania profili proteomicznych związków o zróżnicowanej aktywności stanowi istotne osiągnięcie warsztatowe i punkt wyjścia do dalszych badań nad mechanizmem.

Uważam, że wkład mgr Katarzyny Łady w badania ma charakter oryginalny i stanowi podstawę do dalszych prac nad tą klasą związków. Chciałabym podkreślić dojrzałość warsztatu badawczo-technicznego doktorantki. Stosowała wielokrotnie metody komplementarne oraz rzetelnie i samokrytycznie omawiała ograniczenia własnych wyników.

Stwierdzam, że rozprawa doktorska mgr Katarzyny Łady przedstawia oryginalne rozwiązanie problemu naukowego, potwierdza jej ogólną wiedzę teoretyczną w dziedzinie nauk ścisłych i przyrodniczych, w dyscyplinie nauki chemiczne, oraz potwierdza umiejętność samodzielnego prowadzenia pracy naukowej. Stwierdzam więc, że przedstawiona mi do recenzji rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art. 187 ustawy z dnia 20 lipca 2018 roku Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2024 r. poz. 1571 z późn. zm.). W związku z tym wnoszę o dopuszczenie mgr Katarzyny Łady do publicznej obrony rozprawy doktorskiej.

J. Trzejska