



UNIwersytet Medyczny
IM. PIASTÓW ŚLĄSKICH WE WROCŁAWIU

Autoreferat

Marta Szandruk-Bender

Katedra i Zakład Farmakologii

Wydział Lekarski

Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

Wrocław 2023 r.

Spis treści

1. Imię i nazwisko	3
2. Posiadane dyplomy, stopnie naukowe lub artystyczne – z podaniem podmiotu nadającego stopień, roku ich uzyskania oraz tytułu rozprawy doktorskiej	3
3. Informacja o dotychczasowym zatrudnieniu w jednostkach naukowych lub artystycznych	3
4. Omówienie osiągnięć, o których mowa w art. 219 ust. 1 pkt. 2 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2021 r. poz. 478 z późn. zm.).....	4
4.1. Tytuł osiągnięcia naukowego	4
4.2. Wykaz opublikowanych artykułów stanowiących osiągnięcie naukowe	4
4.3. Omówienie celu naukowego i osiągniętych wyników prac stanowiących podstawę wszczęcia postępowania habilitacyjnego	7
4.3.1. Wprowadzenie	7
4.3.2. Cel	11
4.3.3. Uzyskane wyniki	14
4.3.4. Podsumowanie.....	31
4.3.5. Piśmiennictwo	32
5. Informacja o wykazywaniu się istotną aktywnością naukową albo artystyczną realizowaną w więcej niż jednej uczelni, instytucji naukowej lub instytucji kultury, w szczególności zagranicznej.....	35
5.1. Analiza bibliometryczna całości dorobku	35
5.2. Omówienie pozostałych osiągnięć naukowo-badawczych nie wchodzących w skład cyklu habilitacyjnego	37
5.2.1. Działalność naukowo-badawcza przed uzyskaniem stopnia naukowego doktora	37
5.2.2. Działalność naukowo-badawcza po uzyskaniu stopnia naukowego doktora.....	42
5.3. Udział w projektach badawczych.....	50
5.4. Współpraca naukowa	51
5.5. Aktywny udział w krajowych i międzynarodowych konferencjach naukowych	55
5.5.1. Aktywny udział w krajowych i międzynarodowych konferencjach naukowych przed uzyskaniem stopnia naukowego doktora.....	55
5.5.2. Aktywny udział w krajowych i międzynarodowych konferencjach naukowych po uzyskaniu stopnia naukowego doktora.....	58
5.6. Patenty.....	59
5.7. Kursy, szkolenia, staże	59
5.8. Recenzje	60
5.9. Członkostwo w radzie redakcyjnej.....	62
6. Informacja o osiągnięciach dydaktycznych, organizacyjnych oraz popularyzujących naukę lub sztukę.....	62
6.1. Działalność dydaktyczna	62
6.2. Działalność organizacyjna.....	64
6.3. Działalność popularyzatorska.....	65
7. Oprócz kwestii wymienionych w pkt. 1-6, wnioskodawca może podać inne informacje, ważne z jego punktu widzenia, dotyczące jego kariery zawodowej.....	66
7.1. Nagrody za działalność naukową	66

1. Imię i nazwisko

Marta Szandruk-Bender

2. Posiadane dyplomy, stopnie naukowe lub artystyczne – z podaniem podmiotu nadającego stopień, roku ich uzyskania oraz tytułu rozprawy doktorskiej

- 2008 r. – dyplom magistra farmacji, Wydział Farmaceutyczny Akademii Medycznej im. Piastów Śląskich we Wrocławiu¹, nagroda JM Rektora dla najlepszego studenta oraz nagroda za najlepszą pracę magisterską pt.: „Ochronne działanie roślin leczniczych z rodziny *Rosaceae* przed oksydacyjną degradacją związków organicznych”, promotor: dr Adam Matkowski², Katedra i Zakład Biologii i Botaniki Farmaceutycznej Akademii Medycznej we Wrocławiu³;
- 2015 r. – dyplom doktora nauk medycznych w dyscyplinie medycyna w specjalności farmakologia, Wydział Lekarski Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu na podstawie wyróżnionej rozprawy doktorskiej pt.: „Wpływ mangiferyny na przebieg doświadczalnego zapalenia jelit u szczurów”, promotor: prof. dr hab. n. med. Adam Szeląg, Katedra i Zakład Farmakologii Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu, promotor pomocniczy: dr n. med. Anna Merwid-Ląd, Katedra i Zakład Farmakologii Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu.

3. Informacja o dotychczasowym zatrudnieniu w jednostkach naukowych lub artystycznych

- 2008-2017 – stanowisko asystenta w grupie badawczo-dydaktycznej w Katedrze i Zakładzie Farmakologii Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu
- 2017 do chwili obecnej – stanowisko adiunkta w grupie badawczo-dydaktycznej w Katedrze i Zakładzie Farmakologii Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

¹ obecnie Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

² obecnie prof. dr hab. Adam Matkowski

³ obecnie Katedra Biologii i Biotechnologii Farmaceutycznej Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

4. Omówienie osiągnięć, o których mowa w art. 219 ust. 1 pkt. 2 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2021 r. poz. 478 z późn. zm.)

4.1. Tytuł osiągnięcia naukowego

„Badania działania nowych związków organicznych na oś Th17/Treg i IL-23/Th17 oraz poszukiwanie zależności między nieswoistymi zapaleniami jelit a chorobami neurodegeneracyjnymi”

4.2. Wykaz opublikowanych artykułów stanowiących osiągnięcie naukowe

Osiągnięciem naukowym, będącym podstawą do ubiegania się o nadanie stopnia doktora habilitowanego, jest cykl 5 powiązanych tematycznie artykułów naukowych z lat 2020-2022 złożony z 4 prac oryginalnych oraz 1 meta-analizy. Sumaryczny współczynnik oddziaływania *Impact Factor* (IF) publikacji wchodzących w skład osiągnięcia naukowego, według listy *Journal Citation Reports* (JCR) zgodnie z rokiem opublikowania, wynosi 28,270 a łączna punktacja MNiSW/MEiN wynosi 660 pkt. We wszystkich 5 pracach przedstawionego cyklu jestem pierwszym autorem i autorem korespondencyjnym. *Wszystkie artykuły wchodzące w skład cyklu opublikowano po uzyskaniu stopnia doktora. Mój wkład merytoryczny w powstanie wszystkich publikacji przedstawionego cyklu był znaczący; samodzielnie zaprojektowałam badania i wykonałam większość analiz, które posłużyły jako podstawa uzyskanych wyników.*

- 1. Marta Szandruk-Bender, Maria Rutkowska, Anna Merwid-Ląd, Benita Wiatrak, Adam Szeląg, Stanisław Dzimira, Beata Sobieszczańska, Małgorzata Krzystek-Korpacka, Alicja Z. Kucharska, Agnieszka Matuszewska, Beata Nowak, Narcyz Piórecki, Anna Duda-Madej, Urszula Walczuk, Michał Turniak, Iwona Bednarz-Misa, Tomasz Sozański.** *Cornelian cherry iridoid-polyphenolic extract improves mucosal epithelial barrier integrity in rat experimental colitis and exerts antimicrobial and antiadhesive activities in vitro.* *Oxid Med Cell Longev.* 2020, vol. 2020, art.7697851 [19 s.], DOI:10.1155/2020/7697851

IF: 6,543

Punkty MNiSW/MEiN: 100,0

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na współpracowaniu koncepcji i planu badania, współpracowaniu metod badawczych, zebraniu zespołu badawczego, wspólnym przeprowadzeniu prac badawczych, kierowaniu badaniem, zbieraniu i gromadzeniu danych, wykonaniu analizy statystycznej, interpretacji otrzymanych

wyników, dokonaniu przeglądu piśmiennictwa, napisaniu tekstu manuskryptu, współprzygotowaniu rycin i tabel, edycji manuskryptu, przygotowaniu odpowiedzi na uwagi recenzentów, korekcie pracy po recenzji, a także jako autora korespondencyjnego na złożeniu manuskryptu do czasopisma i kontakcie z redakcją czasopisma.

- 2. Marta Szandruk-Bender,** Benita Wiatrak, Łukasz Szczukowski, Piotr Świątek, Maria Rutkowska, Stanisław Dzimira, Anna Merwid-Ląd, Maciej Danielewski, Adam Szeląg. *Novel 1,3,4-oxadiazole derivatives of pyrrolo[3,4-d]pyridazinone exert antinociceptive activity in the tail-flick and formalin test in rodents and reveal reduced gastrotoxicity.* Int J Mol Sci. 2020, vol. 21, nr 24, art.9685 [15 s.], DOI:10.3390/ijms21249685

IF: 5,924

Punkty MNiSW/MEiN: 140,0

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na opracowaniu koncepcji i planu badania, współopracowaniu metodyki badania, zebraniu zespołu badawczego, wspólnym przeprowadzeniu prac badawczych, kierowaniu badaniem, zbieraniu i gromadzeniu danych, wykonaniu analizy statystycznej, interpretacji otrzymanych wyników, dokonaniu przeglądu piśmiennictwa, napisaniu tekstu manuskryptu, współprzygotowaniu rycin i tabel, edycji manuskryptu, przygotowaniu odpowiedzi na uwagi recenzentów, korekcie pracy po recenzji, a także jako autora korespondencyjnego na złożeniu manuskryptu do czasopisma i kontakcie z redakcją czasopisma.

- 3. Mata Szandruk-Bender,** Anna Merwid-Ląd, Benita Wiatrak, Maciej Danielewski, Stanisław Dzimira, Danuta Szkudlarek, Łukasz Szczukowski, Piotr Świątek, Adam Szeląg. *Novel 1,3,4-oxadiazole derivatives of pyrrolo[3,4-d]pyridazinone exert anti-inflammatory activity without acute gastrotoxicity in the carrageenan-induced rat paw edema test.* J Inflamm Res. 2021, vol. 14, s. 5739-5756, DOI:10.2147/JIR.S330614

IF: 4,631

Punkty MNiSW/MEiN: 140,0

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na opracowaniu koncepcji i planu badania, opracowaniu metodyki badania, zebraniu zespołu badawczego, wspólnym przeprowadzeniu prac badawczych, kierowaniu badaniem, zbieraniu i gromadzeniu danych, wykonaniu analizy statystycznej, interpretacji otrzymanych wyników,

dokonaniu przeglądu piśmiennictwa, napisaniu tekstu manuskryptu, współprzygotowaniu rycin i tabel, edycji manuskryptu, przygotowaniu odpowiedzi na uwagi recenzentów, korekcie pracy po recenzji, oraz jako autora korespondencyjnego na złożeniu manuskryptu do czasopisma i kontakcie z redakcją czasopisma.

4. **Marta Szandruk-Bender**, Benita Wiatrak, Stanisław Dzimira, Anna Merwid-Ląd, Łukasz Szczukowski, Piotr Świątek, Adam Szeląg. *Targeting lineage-specific transcription factors and cytokines of the Th17/Treg axis by novel 1,3,4-oxadiazole derivatives of pyrrolo[3,4-d]pyridazinone attenuates TNBS-induced experimental colitis*. Int J Mol Sci. 2022, vol. 23, nr 17, art.9897 [24 s.], DOI:10.3390/ijms23179897
IF: 6,208

Punkty MNiSW/MEiN: 140,0

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na opracowaniu koncepcji i planu badania, opracowaniu metodyki badania, pozyskaniu środków finansowych na realizację badania z grantu NCN MINIATURA 3 (2019/03/X/NZ7/01804), zebraniu zespołu badawczego, wspólnym przeprowadzeniu prac badawczych, kierowaniu badaniem, współuczestnictwie w zaprojektowaniu i przygotowaniu autorskiego oprogramowania komputerowego, zbieraniu i gromadzeniu danych, współuczestnictwie w zbieraniu i analizie danych z użyciem autorskiego oprogramowania komputerowego, wykonaniu analizy statystycznej, interpretacji otrzymanych wyników, dokonaniu przeglądu piśmiennictwa, napisaniu tekstu manuskryptu, współprzygotowaniu rycin i tabel, edycji manuskryptu, przygotowaniu odpowiedzi na uwagi recenzentów, korekcie pracy po recenzji, a także jako autora korespondencyjnego na złożeniu manuskryptu do czasopisma i kontakcie z redakcją czasopisma.

5. **Marta Szandruk-Bender**, Benita Wiatrak, Adam Szeląg. *The risk of developing Alzheimer's disease and Parkinson's disease in patients with inflammatory bowel disease: a meta-analysis*. J Clin Med. 2022, vol. 11, nr 13, art.3704, [13 s.], DOI:10.3390/jcm11133704

IF: 4,964

Punkty MNiSW/MEiN: 140,0

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na sformułowaniu koncepcji i planu pracy, współopracowaniu metodyki badania, w tym na opracowaniu strategii przeszukiwania baz danych, kryteriów włączenia i wyłączenia oraz oceny jakościowej, na dokonaniu

przeglądu i selekcji piśmiennictwa, przeprowadzeniu ekstrakcji danych, współpracowaniu analizy statystycznej, ocenie i interpretacji otrzymanych wyników, napisaniu tekstu manuskryptu, współprzygotowaniu rycin i tabel, edycji manuskryptu, przygotowaniu odpowiedzi na uwagi recenzentów, korekcie pracy po recenzji, a także jako autora korespondencyjnego na złożeniu manuskryptu do czasopisma i kontakcie z redakcją czasopisma.

4.3. Omówienie celu naukowego i osiągniętych wyników prac stanowiących podstawę wszczęcia postępowania habilitacyjnego

4.3.1. Wprowadzenie

W 1926 r. harwardzki badacz Walter B. Cannon (Cannon, 1926) sformułował pojęcie homeostazy jako samoregulującego się procesu, dzięki któremu organizm może zachować wewnętrzną stabilność, dostosowując się do zmieniających się warunków zewnętrznych. Wiele złożonych systemów i mechanizmów obronnych umożliwia organizmowi przystosowanie się do otaczającego środowiska i reagowanie w przypadku narażenia na endogenne lub egzogenne, zakaźne lub niezakaźne szkodliwe bodźce. Jedną z reakcji obronnych organizmu mającą na celu usunięcie lub sekwestrację przyczyny zaburzenia, naprawę tkanki i ostatecznie przywrócenie homeostazy jest zapalenie (reakcja zapalna) (Billman, 2020; Medzhitov, 2008).

Zapalenie jest dynamicznym, wieloetapowym procesem nierozzerwalnie związanym z odpowiedzią immunologiczną, która bierze udział nie tylko w zapoczątkowaniu procesu zapalnego, ale także włącza się swoimi składowymi na każdym etapie jego rozwoju. Zapalenie charakteryzuje się takimi objawami, jak zaczerwienienie, podwyższenie temperatury, obrzęk, ból i upośledzenie funkcji tkanek. Te makroskopowe objawy odzwierciedlają zmiany naczyniowe i komórkowe toczące się w obrębie objętej procesem zapalnym tkanki tj. zwiększenie przepływu krwi, przyspieszenie metabolizmu komórkowego, rozszerzenie i zwiększenie przepuszczalności naczyń krwionośnych, wysięk białek osocza, wynaczynienie leukocytów oraz pobudzenie nocycceptorów. W reakcjach naczyniowych i komórkowych pośredniczą substancje endogenne, znane jako mediatory zapalne, uwalniane w miejscu uszkodzenia tkanki przez rezydujące w tkance komórki odpornościowe, głównie makrofagi, komórki dendrytyczne i komórki tuczne, a następnie przez komórki napływające to miejsca toczącego się procesu zapalnego. Spośród wielu mediatorów stanu zapalnego cytokiny prozapalne i bioaktywne lipidy uważane są za główne składniki inicjujące i regulujące proces zapalny (Gilroy i De Maeyer, 2015; Leuti i wsp., 2020).

Przytaczając słowa immunologa Carla Nathana „Problem ze stanem zapalnym nie polega na tym, jak często się zaczyna, ale na tym, jak często nie ustępuje” (Nathan i Ding, 2010), trzeba mocno podkreślić, że kontrolowana odpowiedź zapalna, która ustępuje po wyeliminowaniu wywołującego ją szkodliwego bodźca i naprawie uszkodzonej tkanki jest korzystna dla organizmu. Jeśli jednak odpowiedź zapalna przedłuża się, jest nieskuteczna lub nadmierna, może doprowadzić do przewlekłego stanu zapalnego. Proces ten, charakteryzujący się nieprawidłową i trwałą produkcją prozapalnych cytokin i prozapalnych lipidów, może prowadzić do nieprawidłowej przebudowy tkanek, nieodwracalnych uszkodzeń i przewlekłych schorzeń, takich jak nieswoiste zapalenia jelit, miażdżycy tętnic, astma czy choroby neurodegeneracyjne, które nieuchronnie prowadzą do pogorszenia jakości życia, niepełnosprawności i wreszcie nawet do przedwczesnej śmierci (Leuti i wsp., 2020; Medzhitov, 2008; Nathan i Ding, 2010). Szczególnie istotną rolę w przekształceniu krótkoterminowej odpowiedzi zapalnej w proces długotrwały i w utrzymaniu tego długotrwałego procesu odgrywa prostaglandyna E₂ (PGE₂) i limfocyty Th17. PGE₂ wzmacnia sygnalizację cytokinową, a także promuje różnicowanie i aktywację limfocytów pomocniczych Th1 i Th17 oraz inaktywację limfocytów regulatorowych Treg (Aoki i Narumiya, 2012; Leuti i wsp., 2020; Lönnfors i wsp., 2014).

Do grupy przewlekłych chorób o podłożu zapalnym należą nieswoiste zapalenia jelit (NZJ) obejmujące głównie chorobę Leśniowskiego-Crohna (ChLC) i wrzodziejące zapalenie jelita grubego (WZJG) (Gálvez, 2014). W XXI wieku NZJ stały się chorobą o zasięgu globalnym, z blisko siedmioma milionami pacjentów na całym świecie (Collaborators, 2020). W Polsce badania epidemiologiczne wskazują na znaczne zwiększenie obciążenia NZJ na przestrzeni ostatnich lat ze zwiększeniem liczby chorych z 21 577 w 2009 r. do 96 809 w 2020 r. (Zagórowicz i wsp., 2022). W przebiegu ChLC dochodzi do pełnościennego, przeważnie ziarniniakowego zapalenia, które może dotyczyć każdego odcinka przewodu pokarmowego, od jamy ustnej do odbytu, a we WZJG proces zapalny obejmuje błonę śluzową i podśluzową okrężnicy lub okrężnicy i odbytnicy. Początkowo objawy kliniczne ChLC i WZJG są podobne, a najczęściej występują bóle brzucha, biegunka z domieszką krwi i śluzu, stany podgorączkowe, zmęczenie oraz niezamierzona utrata masy ciała ze zmniejszeniem apetytu. Objawy te wahają się od łagodnych do ciężkich podczas nawrotów i mogą ustąpić podczas remisji. Warto dodać, że w fazie zaostrzenia choroby ból odczuwa ok. 50-70% chorych i jest on związany z uszkodzeniem tkanki (zapalenie, owrzodzenia, przetoki, ropnie). W fazie remisji ból odczuwa ok. 20-50% chorych i przeważnie powstaje on wtedy jako następstwo zaburzonych mechanizmów neurobiologicznych – w wyniku rozwinięcia się zjawiska tak

zwanej nadwrażliwości obwodowej (w jelicie) i ośrodkowej. Różnice między ChLC a WZJG stają się bardziej widoczne wraz z postępem choroby, kiedy przewlekły proces zapalny jelit zaburza ich funkcję i pojawiają się powikłania jelitowe, a następnie dodatkowo powikłania pozajelitowe (Seyedian i wsp., 2019).

Chociaż etiopatogeneza NZJ nie jest w pełni wyjaśniona, postuluje się, iż interakcja czynników genetycznych i środowiskowych w połączeniu z oddziaływaniem mikrobioty jelitowej prowadzi do nadmiernie wyrażonej odpowiedzi immunologicznej, której konsekwencją jest przewlekłe zapalenie rozpoczynające się w błonie śluzowej jelit. Ostatnio w patogenezie NZJ szczególnie podkreśla się rolę zaburzonej równowagi między limfocytami Th17 a limfocytami regulatorowymi Treg jako kluczowego czynnika prowadzącego do nadmiernej odpowiedzi immunologicznej. Limfocyty Th17 wydzielające cytokiny prozapalne, takie jak IL-17, IL-21 i TNF- α , reprezentują komórki prozapalne, których nadmiar przyczynia się do wywoływania i utrzymywania stanu zapalnego oraz uszkodzenia tkanek, podczas gdy limfocyty Treg wydzielające cytokiny przeciwzapalne, np. IL-10, są niezbędne do utrzymania tolerancji immunologicznej i tłumienia nadmiernej odpowiedzi limfocytów Th17. Równowaga Th17/Treg ma kluczowe znaczenie dla homeostazy jelitowej, ponieważ układ odpornościowy błony śluzowej jelit musi jednocześnie utrzymywać stan tolerancji na antygeny jelitowe i zdolność do ochrony gospodarza przed patogenami. W NZJ dochodzi do zaburzenia równowagi między pulą limfocytów Th17 i Treg i jej przesunięcia w kierunku limfocytów Th17. Prowadzi to do wzmożonej produkcji cytokin prozapalnych przez stale gromadzące się komórki Th17, a w następstwie do reakcji zapalnej, która znacznie przekracza tolerancję immunologiczną limfocytów Treg. Powstające w ten sposób *circulus vitiosus* sprzyja przewlekłemu zapaleniu błony śluzowej jelit (Knochermann i wsp., 2018; Yan i wsp., 2020).

Obie subpopulacje limfocytów, Th17 i Treg, powstają z niedojrzałych komórek T CD4+. Ich różnicowanie jest ze sobą wzajemnie powiązane, wymaga specyficznych dla danej linii czynników transkrypcyjnych i zależy od otaczającego mikrośrodowiska (głównie obecności mediatorów prozapalnych (Yan i wsp., 2020). Różnicowanie niedojrzałych komórek T CD4+ w kierunku Th17 zachodzi w obecności czynników transkrypcyjnych ROR γ t (ang. *retinoic acid-related orphan receptor γ t*) i STAT3 (ang. *signal transducer and activator of transcription 3*) po ekspozycji na cytokiny prozapalne, zwłaszcza IL-6 i IL-23, a w kierunku Treg – w obecności czynnika transkrypcyjnego Foxp3 (ang. *forkhead box protein 3*) (Knochermann i wsp., 2018; Patel i Kuchroo, 2015). Czynniki Foxp3 może wiązać się z ROR γ t i zapobiegać jego aktywności transkrypcyjnej, hamując w ten sposób różnicowanie limfocytów Th17 i produkcję IL-17 zależnej od ROR γ t (Maruyama i wsp., 2011). IL-6 jest kluczowym białkiem

sygnałowym, które promuje polaryzację limfocytów Th17 poprzez indukowanie w niedojrzałych komórkach T CD4+ ekspresji ROR γ t i STAT3 (Patel i Kuchroo, 2015; Zhao i wsp., 2021), które z kolei wiążą się z regionem promotorowym genu *Il17* i pośredniczą w transkrypcji IL-17 (Capone i Volpe, 2020). W przeciwieństwie do IL-6, IL-23 nie jest bezwzględnie konieczna do różnicowania limfocytów Th17, ponieważ niedojrzałe limfocyty T nie posiadają receptora dla IL-23 (IL-23R). Jednak w nowo różnicujących się komórkach Th17, IL-6 i ROR γ t indukują ekspresję IL-23R, czyniąc je zdolnymi do odbierania sygnału dostarczanego przez IL-23 (Knochelmann i wsp., 2018; Yan i wsp., 2020). Sygnalizacja IL-23 staje się wówczas niezbędna do zakończenia procesu dojrzewania limfocytów Th17, podtrzymywania ich fenotypu, ekspansji i patogenności, w tym pobudzenia wytwarzania IL-17, poprzez dalsze wzmacnianie ekspresji ROR γ t i STAT3 (Knochelmann i wsp., 2018; Patel i Kuchroo, 2015). Warto podkreślić, że IL-17 ma dychotomiczną naturę. Pula IL-17 wytwarzana w sposób niezależny od IL-23 przez limfocyty T $\gamma\delta$ jest istotnym elementem miejscowej, ochronnej odpowiedzi immunologicznej w błonie śluzowej jelit i tym samym obrony przed patogenami. Z kolei IL-17 wytwarzana w sposób zależny od IL-23 przez Th17 jest patogenna dla jelit i sprzyja rozwojowi i podtrzymaniu stanu zapalnego (tzw. oś IL-23/Th17) (Patel i Kuchroo, 2015). *Per analogiam*, leki biologiczne wiążące tylko IL-17, np. sekukinumab, są nieskuteczne u pacjentów z NZJ (Hueber i wsp., 2012), podczas gdy leki wiążące IL-23, np. ustekinumab – są z powodzeniem stosowane zarówno w chorobie Leśniowskiego-Crohna, jak i wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego (Danese i wsp., 2017). Innym czynnikiem zaangażowanym w rozwój i funkcję limfocytów Th17 jest PGE₂. PGE₂ zwiększa ekspresję IL-23R na różnicujących się komórkach Th17 oraz wytwarzanie IL-6 i IL-23 w makrofagach i komórkach dendrytycznych. Działając synergistycznie z IL-6 i IL-23, zwiększa ekspresję ROR γ t, przez co przyczynia się do różnicowania i ekspansji limfocytów Th17, a także stymuluje je do wytwarzania IL-17 zależnej od IL-23 (Li i wsp., 2013; Napolitani i wsp., 2009).

Celem leczenia nieswoistych zapaleń jelit jest łagodzenie lub usunięcie objawów choroby (remisja kliniczna). Jednak brak objawów NZJ nie zawsze koreluje z brakiem stanu zapalnego w obrębie jelit. Nawet osiągnięcie głębokiej remisji, określanej przez większość gastroenterologów jako remisja kliniczna z wygojeniem błony śluzowej, nie oznacza całkowitego wyeliminowania stanu zapalnego. U wielu pacjentów z NZJ w fazie remisji klinicznej (nawet głębokiej) utrzymuje się przewlekłe zapalenie o małym natężeniu ze zmianami histopatologicznymi w tkankach jelit, pomimo dalszego stosowania terapii podtrzymującej. Takie przewlekłe zapalenie o małym natężeniu u pacjentów z nieaktywnym klinicznie NZJ koreluje z większym ryzykiem zaostrzenia NZJ, ale także z ryzykiem rozwoju

innych chorób (Moss, 2014). Ostatnio coraz bardziej podkreśla się znaczenie przewlekłego zapalenia o małym natężeniu oraz dysbiozy jelitowej i zaburzeń integralności bariery śluzówkowo-nabłonkowej jelit w kontekście ryzyka rozwoju chorób neurodegeneracyjnych, w tym choroby Alzheimera (chA) i choroby Parkinsona (chP) (Westfall i wsp., 2017). Biorąc pod uwagę, że jelita mogą odgrywać ważną rolę w rozwoju chorób neurodegeneracyjnych, co więcej, mogą być miejscem, gdzie schorzenia te się rozpoczynają, skuteczne łagodzenie stanów zapalnych w przebiegu NZJ staje się jeszcze bardziej istotne, a poszukiwanie nowych leków – jeszcze bardziej uzasadnione.

4.3.2. Cel

Farmakoterapia NZJ, pomimo postępów, nadal nie jest satysfakcjonująca zarówno dla pacjentów, jak i dla lekarzy. Zalecane i uznane obecnie leczenie nie jest ani w pełni skuteczne, ani bezpieczne i stanowi duże wyzwanie dla farmakologów i klinicystów. Wobec przewlekłego przebiegu NZJ, zwiększającej się zachorowalności oraz nie zawsze skutecznej i obciążonej działaniami niepożądanymi farmakoterapii, wciąż aktualne i uzasadnione są próby poszukiwania nowych leków (Gálvez, 2014).

W świetle najbardziej aktualnych badań przypisujących kluczową rolę w rozwoju i utrzymywaniu stanu zapalnego błony śluzowej jelit zaburzonej równowadze limfocytów Th17/Treg, wiodące trendy współczesnej farmakoterapii obejmują celowanie w cząsteczki szlaku rozwojowego i cytokiny efektorowe osi Th17/Treg. Nowe strategie terapeutyczne opierają się na zmniejszeniu ekspresji czynników transkrypcyjnych i cytokin niezbędnych do różnicowania limfocytów Th17 oraz ich cytokin efektorowych, a także na zwiększeniu ekspresji czynników transkrypcyjnych i cytokin efektorowych specyficznych dla Treg. Wobec ważnej roli IL-23 w patogenności i ekspansji limfocytów Th17 oraz jej synergizmu działania z PGE₂, celem terapeutycznym w NZJ może być też zmniejszenie ekspresji IL-23 i PGE₂ (Fasching i wsp., 2017; Yan i wsp., 2020). Cząsteczki osi Th17/Treg i IL-23/Th17 wydają się obecnie najbardziej obiecującymi celami molekularnymi w zapobieganiu i leczeniu NZJ.

We współczesnej farmakoterapii NZJ stosuje się także leczenie skojarzone oparte na interakcji addytywnej (efekt farmakologiczny jednocześnie podanych substancji jest sumą każdej niezależnie) lub interakcji synergistycznej (efekt jednocześnie podanych substancji jest większy niż suma każdej niezależnie). Związki wyizolowane z surowców roślinnych (fitozwiązki), które oddziałują na różne elementy kaskady procesu zapalnego i szlaki sygnałowe związane z NZJ mogą być dołączane jako leki wspomagające (adjuwantowe) do standardowych leków celem zwiększenia skuteczności klasycznej farmakoterapii.

Cennym narzędziem do oceny nowych strategii terapeutycznych i analizy możliwego mechanizmu działania nowych substancji, potencjalnie atrakcyjnych terapeutycznie, są eksperymentalne modele *in vivo*. Stanowią one kluczowy pomost pomiędzy badaniami *in silico* i testami *in vitro* a badaniami klinicznymi u ludzi. Mimo iż eksperymentalne modele *in vivo* nie odzwierciedlają wszystkich aspektów, etapów i złożoności choroby występującej w ludzkim organizmie, to jednak pozwalają ocenić skuteczność działania substancji w organizmie żywym, pozwalają ocenić wpływ nowej substancji na powikłania wielonarządowe, pozwalają też na makroskopową i mikroskopową ocenę wpływu badanej substancji na zmiany chorobowe narządów.

W przypadku nowo zsyntetyzowanych substancji, dla których nie ma jeszcze wyników wskazujących na ich aktywność przeciwzapalną, początkowo wykonuje się badania w standardowych modelach doświadczalnych stosowanych w badaniach przedklinicznych substancji o potencjalnych właściwościach przeciwzapalnych. W przedstawionym cyklu publikacji zaplanowałam ocenę potencjalnej aktywności przeciwzapalnej nowych pochodnych w eksperymentalnym modelu zapalenia wywołanego karageniną, ponieważ model ten odgrywa ważną rolę w opracowywaniu nowych leków o aktywności przeciwzapalnej. Hamowanie procesu zapalnego wywołanego przez karageninę ma dużą wartość predykcyjną w kontekście potencjalnego przeciwzapalnego działania leku w chorobach o podłożu zapalnym u ludzi (Abu-Taweel i wsp., 2019). O dużej wartości zastosowanego modelu badawczego świadczy też fakt, że w przebiegu indukowanego karageniną zapalenia łapy u szczurów można zaobserwować wszystkie charakterystyczne objawy ostrego zapalenia (zaczerwienienie, obrzęk, ciepło, ból, utrata funkcji), które rozwijają się w sposób dwufazowy natychmiast po podpowięziowym wstrzyknięciu roztworu karageniny.

Biorąc pod uwagę, że najczęstszym objawem NZJ, obok biegunki i krwawień z odbytnicy, są bóle brzucha, a ich leczenie zarówno w fazie zaostrzenia, jak i remisji NZJ pozostaje nadal trudnym wyzwaniem przy stosunkowo ograniczonych możliwościach terapeutycznych, zaplanowałam także ocenę wpływu badanych związków na reakcję nocycetywną w eksperymentalnych modelach bólu wywołanego szkodliwymi bodźcami.

W badaniach nad NZJ stosuje się różne modele eksperymentalne, w tym modele indukowane bodźcem chemicznym. Zaplanowałam badania z wykorzystaniem doświadczalnego zapalenia jelit wywołanego podaniem kwasu 2,4,6-trinitrobenzenosulfonowego (TNBS), ponieważ model ten wykazuje duże podobieństwo biochemiczne, immunologiczne oraz objawy zbliżone do tych występujących w NZJ u ludzi. Jednocześnie jest to model, który umożliwia otrzymanie powtarzalnych wyników oraz pozwala

wstępnie oszacować ewentualną przydatność nowej substancji w terapii. W tym modelu zapalenie jelit jest wywoływane doodbytniczym podaniem etanolowego roztworu TNBS. Po przerwaniu bariery śluzówkowo-nabłonkowej przez etanol, TNBS dociera do blaszki właściwej i swoim ugrupowaniem trinitrofenylowym tworzy kompleks z białkami endogennymi lub pochodzącymi z mikrobioty jelitowej, czyniąc je immunogennymi i wyzwalając odpowiedź immunologiczną wyrażoną przez pełnościenne zapalenie okrężnicy z gęstym naciekiem limfocytów T CD4+, neutrofilów, makrofagów i wydzielaniem mediatorów prozapalnych (Silva i wsp., 2019).

Celem przedstawionego cyklu publikacji było znalezienie odpowiedzi na pytanie, czy wybrane do badania związki pochodzenia roślinnego i otrzymane drogą syntezy chemicznej mogą łagodzić reakcję zapalną, a zwłaszcza przebieg doświadczalnego zapalenia jelit oraz czy ich mechanizm działania jest związany z wpływem na czynniki transkrypcyjne i cytokiny specyficzne dla osi Th17/Treg oraz na cząsteczki osi IL-23/Th17. W przypadku badania fitozwiązków celem było też sprawdzenie, czy ich podanie razem ze standardowo stosowanym lekiem, sulfasalazyną, będzie zwiększać skuteczność terapii. Biorąc pod uwagę postulowany ostatnio wpływ przewlekłego procesu zapalnego na rozwój chorób neurodegeneracyjnych, poszukiwanie skutecznych leków do terapii NZJ jest jeszcze bardziej istotne – skuteczna terapia NZJ może być formą prewencji chorób neurodegeneracyjnych. Dlatego celem przedstawionego cyklu publikacji było sprawdzenie w szerszym kontekście, niż byłoby to możliwe w badaniu oryginalnym, czy występowanie NZJ zwiększa ryzyko chorób neurodegeneracyjnych takich jak choroba Alzheimera i choroba Parkinsona.

Cele szczegółowe:

- 1) Ocena wpływu wyciągu irydoidowo-polifenolowego z owoców derenia właściwego (*Cornus mas* L.) oraz wyizolowanego z niego kwasu loganowego na przebieg eksperymentalnego zapalenia jelit wywołanego podaniem TNBS u szczurów
- 2) Ocena wpływu nowo zsyntetyzowanych 1,3,4-oksadiazolowych pochodnych pirolo[3,4-*d*]pirydazynonu na reakcję bólową, w tym na ból zapalny, w teście cofnięcia ogona u szczurów i teście formalinowym u myszy
- 3) Ocena wpływu nowo zsyntetyzowanych 1,3,4-oksadiazolowych pochodnych pirolo[3,4-*d*]pirydazynonu na przebieg eksperymentalnego zapalenia wywołanego wstrzyknięciem karageniny u szczurów
- 4) Ocena wpływu nowo zsyntetyzowanych 1,3,4-oksadiazolowych pochodnych pirolo[3,4-*d*]pirydazynonu na przebieg eksperymentalnego zapalenia jelit

wywołanego podaniem TNBS u szczurów, ze szczególnym uwzględnieniem wpływu na cytokiny i czynniki transkrypcyjne osi Th17/Treg

- 5) Ocena związku między występowaniem nieswoistych zapaleń jelit a występowaniem chorób neurodegeneracyjnych takich jak choroba Alzheimera i choroba Parkinsona w oparciu o przeprowadzoną meta-analizę

Cele przedstawione powyżej, będące wynikiem moich zainteresowań naukowych realizowałam w trakcie pracy w Katedrze i Zakładzie Farmakologii Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu. Badania ujęte w niniejszym cyklu publikacji realizowałam dzięki środkom finansowym pozyskanym z grantu NCN przyznanego w ramach konkursu MINIATURA 3 (DEC-2019/03/X/NZ7/01804) oraz działalności statutowej (ST.A080.17.035, SUB.A080.19.024, SUBZ.A080.22.076). Na wszystkie badania opisane w publikacjach przedłożonego cyklu publikacji prowadzone na zwierzętach uzyskałam niezbędne zgody Komisji Etycznej do Spraw Doświadczeń na Zwierzętach działającej przy Instytucie Immunologii i Terapii Doświadczalnej im. Ludwika Hirszfelda Polskiej Akademii Nauk we Wrocławiu (17/2017, 101/2018, 05/2020). Wszystkie procedury doświadczalne przeprowadziłam zgodnie z obowiązującymi przepisami prawa oraz wytycznymi krajowymi i międzynarodowymi, w tym Ustawą z dnia 15 stycznia 2015 r. o ochronie zwierząt wykorzystywanych do celów naukowych i edukacyjnych (Dz. U. z 2015 r. poz. 266), Dyrektywą Unii Europejskiej 2010/63/UE i Zasadą 3R.

4.3.3. Uzyskane wyniki

Publikacja nr 1 cyklu:

Marta Szandruk-Bender, Maria Rutkowska, Anna Merwid-Ląd, Benita Wiatrak, Adam Szelaąg, Stanisław Dzimira, Beata Sobieszczańska, Małgorzata Krzystek-Korpacka, Alicja Z. Kucharska, Agnieszka Matuszewska, Beata Nowak, Narcyz Piórecki, Anna Duda-Madej, Urszula Walczuk, Michał Turniak, Iwona Bednarz-Misa, Tomasz Sozański. *Cornelian cherry iridoid-polyphenolic extract improves mucosal epithelial barrier integrity in rat experimental colitis and exerts antimicrobial and antiadhesive activities in vitro*. Oxid Med Cell Longev. 2020, vol. 2020, art.7697851 [19 s.], DOI:10.1155/2020/7697851

W farmakoterapii NZJ coraz większą uwagę zwraca się na fitozwiązki, które mogą być stosowane jako leki wspomagające (adjuwantowe) i zwiększać skuteczność standardowej farmakoterapii. Przykładami substancji wspomagających standardową farmakoterapię ChLC i WZJG są polifenole kurkumina i resweratrol (Yao, 2015; Zheng i wsp., 2020). Biorąc pod

uwagę powyższe, a także inspirując się wynikami, które uzyskałam w badaniach własnych nad aktywnością farmakologiczną polifenolu mangiferyny w doświadczalnym zapaleniu jelit (Szandruk i wsp., 2018), skupiłam się na dalszym poszukiwaniu nowych substancji o potencjalnym znaczeniu terapeutycznym wśród związków izolowanych z surowców roślinnych. Moją uwagę zwróciły owoce derenia właściwego, *Cornus mas* L., stosowane w postaci odwarów i nalewek w medycynie ludowej w zaburzeniach żołądkowo-jelitowych, biegunkach i gorączce, a jednocześnie będące już przedmiotem kilku badań *in vivo* wskazujących na ich wielokierunkową aktywność biologiczną (Sozański i wsp., 2019, 2016). Analiza fitochemiczna owoców derenia właściwego wykazała obecność ponad stu związków czynnych, wśród których polifenole (głównie antocyjany, flawonole, kwasy fenolowe) i irydoidy stanowią frakcje dominujące (Kucharska i wsp., 2015). W przypadku badania surowca roślinnego bogatego w tak liczne związki nasuwa się pytanie, czy korzystny wpływ na organizm jest efektem aktywności biologicznej pojedynczych składników czy kombinacji składników, których właściwości mogą się uzupełniać, a efekt farmakologiczny – nasilać.

Współpraca z dr. hab. Narcyzem Pióreckim, prof. UR z Arboretum i Zakładu Fizjografii w Bolestraszczykach umożliwiła pozyskanie owoców derenia właściwego (sygnatura arkusza zielnikowego BDPA 3967), a współpraca z prof. dr hab. Alicją Kucharską z Katedry Technologii Owoców, Warzyw i Nutraceutyków Roślinnych Uniwersytetu Przyrodniczego we Wrocławiu zaowocowała pozyskaniem materiału do badań farmakologicznych, tj. wyciągu irydoidowo-polifenolowego z owoców derenia właściwego (zwanego dalej wyciągiem irydoidowo-polifenolowym z owoców derenia lub wyciągiem z owoców derenia) oraz wyizolowanego z niego fitozwiązku występującego w największej ilości, tj. kwasu loganowego.

Uwzględniając powyższe przesłanki, zaplanowałam badanie, którego celem była ocena wpływu wyciągu irydoidowo-polifenolowego z owoców derenia i wyizolowanego z niego kwasu loganowego podanych w monoterapii lub w skojarzeniu z sulfasalazyną na przebieg eksperymentalnego zapalenia jelit wywołanego podaniem TNBS oraz porównanie uzyskanych efektów działania do działania sulfasalazyny, która jest standardowym lekiem w terapii NZJ. Celem badania była także ocena wpływu wyciągu irydoidowo-polifenolowego z owoców derenia i wyizolowanego z niego kwasu loganowego na wzrost patogenego adherentno-inwazyjnego szczepu *Escherichia coli* (ang. *adherent-invasive Escherichia coli*, AIEC) i jego adhezję do komórek nabłonka jelit.

Praca powstała dzięki mojej współpracy z Arboretum i Zakładem Fizjografii w Bolestraszczykach, Katedrą Technologii Owoców, Warzyw i Nutraceutyków Roślinnych oraz

Katedrą Patologii Uniwersytetu Przyrodniczego we Wrocławiu, Katedrą i Zakładem Mikrobiologii oraz Katedrą Biochemii i Immunochemii Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu.

Badanie przeprowadziłam u szczurów szczepu Wistar otrzymujących dożołądkowo wyciąg irydoidowo-polifenolowy z owoców derenia w dawce 20 lub 100 mg/kg lub kwas loganowy w dawce 10 lub 50 mg/kg w monoterapii lub w skojarzeniu z sulfasalazyną (grupy badane) lub sam rozpuszczalnik (grupa kontrolna i grupa TNBS tj. modelowa z zapaleniem jelit) lub sulfasalazynę (grupa z lekiem referencyjnym). Doświadczalne zapalenie jelit wywołałam, podając zwierzętom doodbytniczo etanolowy roztwór TNBS; grupa kontrolna otrzymywała sól fizjologiczną. Zastosowane dawki i drogę podania wyciągu irydoidowo-polifenolowego z owoców derenia i kwasu loganowego wybrałam w oparciu o wyniki wcześniej przeprowadzonych badań doświadczalnych *in vivo* (Sozański i wsp., 2019, 2016) wykazujące ich aktywność farmakologiczną, a sulfasalazyny – w oparciu o dostępne dane z piśmiennictwa (González-Ramírez i wsp., 2016).

W toku przeprowadzonych badań wykazałam, że wyciąg irydoidowo-polifenolowy z owoców derenia w dawce 100 mg/kg podawany sam lub w kombinacji z sulfasalazyną łagodził przebieg eksperymentalnego zapalenia jelit, zmniejszając takie objawy jak utrata masy ciała szczurów oraz makro- i mikroskopowe zmiany tkanek jelita (przekrwienie, obrzęk, owrzodzenia, napływ komórek zapalnych) w porównaniu do grupy TNBS. W grupie szczurów otrzymujących wyciąg z owoców derenia w dawce 100 mg/kg w kombinacji z sulfasalazyną zaobserwowałam tendencję do większego łagodzenia objawów zapalenia jelit u w porównaniu do grupy otrzymującej sam lek referencyjny, co sugeruje synergistyczne działanie wyciągu z owoców derenia z sulfasalazyną. Wobec istotnej roli limfocytów Th17 w patogenezie NZJ, w swojej pracy oceniłam profil cytokin związanych z ich różnicowaniem i funkcją (IL-23, IL-17, TNF- α , chemeryna) w supernatantach z homogenatów tkanek jelit szczurów. Wyciąg z owoców derenia w dawce 100 mg/kg normalizował stężenia wszystkich badanych cytokin prozapalnych (IL-23, IL-17, TNF- α i chemeryny) w tkankach jelita grubego w porównaniu z grupą otrzymującą tylko TNBS, przy czym efekt ten dla IL-23 i chemeryny był większy niż po podaniu samej sulfasalazyny. Wyciąg z owoców derenia w dawce 20 mg/kg zapobiegał jedynie wywołanemu przez TNBS zwiększeniu stężenia IL-17, ale nie łagodził objawów doświadczalnego zapalenia jelit. Pokazuje to, że normalizacja stężenia samej IL-17 jest niewystarczająca do ochronnego działania wyciągu z owoców derenia, a bardzo ważny w łagodzeniu objawów doświadczalnego zapalenia jelit jest kompleksowy wpływ wyciągu z owoców derenia na cytokiny osi IL-23/Th17, w tym szczególnie na IL-23 – cytokinę niezbędną

do przeżycia, ekspansji i patogenności limfocytów Th17. Badany wyciąg podawany w dawce 100 mg/kg w skojarzeniu z sulfasalazyną również normalizował stężenia wszystkich badanych cytokin w porównaniu z grupą TNBS, przy czym efekt ten dla IL-17, TNF- α i chemeryny był większy niż po podaniu samej sulfasalazyny. Dodanie wyciągu z owoców derenia do sulfasalazyny zapewniało też korzystny wpływ takiej kombinacji na IL-23, którego pozbawiona była terapia samą sulfasalazyną. Wskazuje to, że wpływ na cytokiny osi IL-23/Th17 może leżeć u podłoża synergistycznego oddziaływania między wyciągiem z owoców derenia a sulfasalazyną.

W przebiegu NZJ, nieprawidłowej odpowiedzi immunologicznej ze zwiększoną aktywacją limfocytów Th17 i nadmierną produkcją cytokin prozapalnych sprzyjają zaburzenia integralności bariery śluzówkowo-nabłonkowej wynikające ze zmniejszenia ilości komórek kubkowych czy zmniejszenia grubości warstwy śluzu pokrywającego nabłonek jelit. Dzięki przeprowadzonym przy pomocy prof. dr hab. Małgorzaty Krzystek-Korpackiej i dr Iwony Bednarz-Misa badaniom ekspresji genów metodą *qPCR* zaobserwowałam, że wyciąg irydoidowo-polifenolowy z owoców derenia w dawce 100 mg/kg zapobiegał wywołanemu przez TNBS zmniejszeniu ekspresji mRNA białek niezbędnych do utrzymania integralności bariery śluzówkowo-nabłonkowej, tj. Muc2 (ang. *mucin 2*) i TFF3 (ang. *trefoil factor-3*) wytwarzanych przez komórki kubkowe. Co ważne, jednoczesne podanie wyciągu z owoców derenia w dawce 100 mg/kg i sulfasalazyny zapobiegało zmniejszeniu ekspresji mRNA Muc2 w większym stopniu niż podanie każdego z nich osobno. Wyniki te potwierdziła ocena histopatologiczna tkanek jelit w barwieniu błękitem alcjańskim przeprowadzona przy pomocy dr. hab. Stanisława Dzimiry, prof. UPWr. Po podaniu wyciągu z owoców derenia w dawce 100 mg/kg w monoterapii lub w skojarzeniu z sulfasalazyną zaobserwowałam zwiększoną w porównaniu do grupy TNBS ilość komórek kubkowych i odtworzoną warstwę komórek nabłonkowych. U tych szczurów komórki kubkowe charakteryzowały się dużą ilością śluzu, regularną strukturą i regularnym rozmieszczeniem w kryptach jelitowych. Korzystne działanie wyciągu z owoców derenia na barierę śluzowo-nabłonkową jelit mogło być związane z jego wpływem na patogenne szczepy AIEC, które kolonizują błonę śluzową pacjentów z ChLC i WZJG, zaburzając wytwarzanie i wydzielanie mucyn i powodując zmiany w cytoszkielecie enterocytów. Proces kolonizacji zachodzi z udziałem fimbrii typu 1, które są jednocześnie czynnikiem wirulencji szczepów AIEC. W oparciu o wyniki badań mikrobiologicznych przeprowadzonych przy pomocy prof. dr hab. Beaty Sobieszczańskiej i dr Anny Duda-Madej wykazałam, że wyciąg irydoidowo-polifenolowy z owoców derenia działał bakteriostatycznie wobec patogennego szczepu AIEC oraz zmniejszał jego adhezję do komórek nabłonka

jelitowego linii Int407, hamując funkcję fimbrii typu 1. Co zaskakujące, działanie kwasu loganowego okazało się bardzo małe, co wskazuje, że inne składniki lub synergizm fitozwiązków badanego wyciągu odgrywają znaczącą rolę w łagodzeniu objawów zapalenia jelit. Kwas loganowy ani w większej, ani w mniejszej dawce, ani sam, ani w połączeniu z sulfasalazyną nie poprawił znacząco przebiegu eksperymentalnego zapalenia jelit, nie działał bakteriostatycznie ani przeciwadhezyjnie na patogenne szczepy AIEC.

Uzyskane wyniki dowiodły, że wyciąg irydoidowo-polifenolowy z owoców derenia w dawce 100 mg/kg łagodził odpowiedź zapalną w doświadczalnym zapaleniu jelit u szczurów. Działanie ochronne wyciągu z owoców derenia wynikało z regulowania ekspresji cytokin osi IL-23/Th17 i białek warstwy śluzowej nabłonka jelitowego, których ekspresja jest rozregulowana w przebiegu NZJ. Dodanie wyciągu z owoców derenia w dawce 100 mg/kg do sulfasalazyny spowodowało zwiększenie jej efektu działania na cytokiny osi IL-23/Th17 i Muc2, co wskazuje, że mechanizmy te mogą odpowiadać za synergistyczne działanie badanego wyciągu i sulfasalazyny. Wyniki moich badań pogłębiły istniejącą wiedzę na temat aktywności farmakologicznej ekstraktu irydoidowo-polifenolowego z mało znanego, jadalnego europejskiego owocu i wykazały jego wielokierunkowe działanie – na cytokiny osi IL-23/Th17, wzmocnienie bariery śluzówkowo-nabłonkowej jelit i przeciwadhezyjne wobec patogennego szczepu AIEC. Wyciąg ten może stanowić obiecującą opcję terapeutyczną jako lek wspomagający w terapii skojarzonej.

W dalszej kolejności (**Publikacje nr 2, 3, 4**) w poszukiwaniu nowych substancji o potencjalnym działaniu przeciwzapalnym i potencjalnym znaczeniu terapeutycznym skupiałam się na ocenie aktywności związków organicznych otrzymanych drogą syntezy chemicznej. Moją uwagę zwróciły 1,3,4-oksadiazolowe pochodne pirolo[3,4-*d*]pirydazynonu – związki nowo zsyntetyzowane w Katedrze i Zakładzie Chemii Leków Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu (Szczukowski i wsp., 2020). Są to nowatorskie związki otrzymane techniką hybrydyzacji molekularnej – jednej z wiodących obecnie koncepcji projektowania nowych leków opartej na łączeniu ugrupowań farmakoforowych różnych substancji o udowodnionej aktywności w celu utworzenia nowych związków chemicznych o lepszym powinowactwie do celu molekularnego, większej skuteczności, a jednocześnie zmniejszonej toksyczności w porównaniu do cząsteczek macierzystych (Ivasiv i wsp., 2019). Strukturalnie, te nowe związki stanowią połączenie układu biheterocyklicznego o udowodnionej aktywności przeciwbólowej i przeciwzapalnej, pirolo[3,4-*d*]pirydazyn-1,4-dionu z pięcioczłonowym heterocyklicznym pierścieniem 2-tio-1,3,4-oksadiazolu i

ugrupowaniem arylopiperazynyłowym lub arylopiperydynyłowym, które według założeń projektowych mają zwiększać aktywność i zmniejszać toksyczność rdzenia pirolo[3,4-*d*]pirydazyn-1,4-dionu (Koksal i wsp., 2017; Mogilski i wsp., 2015).

W oparciu o wyniki dokowania molekularnego *in silico* i wstępnych badań *in vitro* wskazujące, że te nowe cząsteczki są preferencyjnymi lub selektywnymi inhibitorami cyklooksygenazy-2 cechującymi się brakiem cytotoksyczności (Szczukowski i wsp., 2020; Wakulik i wsp., 2020), zaplanowałam dalsze badania farmakologiczne, wybierając dwa najbardziej obiecujące związki, tj., 6-butylo-3,5,7-trimetylo-1-[[3-[[4-(4-nitrofenylo)piperazyn-1-yl]metyl]-2-tiokso-1,3,4-oksadiazol-2-yl]metoksy]pirolo[3,4-*d*]pirydazyn-4-on oraz 6-butylo-1-[[3-[[4-(4-chlorofenylo)-4-hydroksy-1-piperydyl]metyl]-2-tiokso-1,3,4-oksadiazol-5-yl]metoksy]-3,5,7-trimetyl-pirolo[3,4-*d*]pirydazyn-4-on, zwane dalej związkami **10b** i **13b**.

Dawki badanych związków oraz leków referencyjnych ustaliłam w oparciu o wyniki analiz *in silico* i wcześniejszych badań nad związkami o podobnej strukturze chemicznej (Florentino i wsp., 2016; Malinka i wsp., 2011; Mogilski i wsp., 2015; Rezaee-Asl i wsp., 2014). Ponieważ nowo zaprojektowane związki spełniają kryteria dla związków podawanych doustnie, wykazując wartości topologicznego pola polarnej powierzchni (ang. *topological polar surface area*, TPSA) mniejsze niż 140 Å², a w badaniach *in vivo* podanie doustne substancji jest często zastępowane podaniem dożołądkowym w celu precyzyjnego dawkowania badanej substancji zwierzętom (Turner i wsp., 2011; Veber i wsp., 2002) w omawianych pracach zaplanowałam dożołądkowe podanie substancji przez odpowiednią dla gatunku i masy ciała zwierząt sondę (zgłębnik).

Publikacja nr 2 cyklu:

Marta Szandruk-Bender, Benita Wiatrak, Łukasz Szczukowski, Piotr Świątek, Maria Rutkowska, Stanisław Dzimira, Anna Merwid-Ląd, Maciej Danielewski, Adam Szelaąg. *Novel 1,3,4-oxadiazole derivatives of pyrrolo[3,4-*d*]pyridazinone exert antinociceptive activity in the tail-flick and formalin test in rodents and reveal reduced gastrotoxicity*. Int J Mol Sci. 2020, vol. 21, nr 24, art.9685 [15 s.], DOI:10.3390/ijms21249685

Reakcja zapalna stanowi jeden z mechanizmów obronnych organizmu przed szkodliwymi czynnikami, jednak dla pacjenta może być ona nieprzyjemna i prowadzić do odczuwania bólu. Dzieje się tak, ponieważ stan zapalny i nocycieczność są powiązane funkcjonalnie na wielu poziomach. Uszkodzenie tkanki jest wykrywane zarówno przez rezydujące w tkance makrofagi, które indukują odpowiedź zapalną, jak i przez nocycieptory, które umożliwiają

odczuwanie bólu w zmienionym obszarze. Powstawanie wysięku, obrzęk tkanek i mediatory zapalne są odpowiedzialne za ból zapalny, a jednocześnie ból ten stanowi sygnał obronno-ostrzegawczy wspomagający wykrywanie stanu zapalnego w kontekście monitorowania homeostazy tkanek. Jeżeli uszkodzenie tkanek jest nieuniknione, to zarówno w obwodowym, jak i ośrodkowym układzie nerwowym dochodzi do powstania zmian wyrażających się bólem i nadwrażliwością w odpowiedzi na odczyn zapalny w tkankach otaczających struktury nerwowe (Aoki i Narumiya, 2012; Gilroy i De Maeyer, 2015).

Biorąc pod uwagę powyższe, zaplanowałam badanie, którego celem była ocena wpływu dwóch nowo zsyntetyzowanych 1,3,4-oksadiazolowych pochodnych pirolo[3,4-*d*]pirydazynonu wyselekcjonowanych w oparciu o wyniki badań *in silico* i *in vitro*, związków **10b** i **13b**, na reakcję nocyceptywną w eksperymentalnych modelach bólu wywołanego szkodliwymi bodźcami, tj. w teście cofnięcia ogona u szczurów i teście formalinowym u myszy oraz porównanie efektu działania tych nowych cząsteczek z lekami referencyjnymi, tj. indometacyną i morfiną. Ponadto celem pracy była ocena bezpieczeństwa stosowania tych nowych związków w kontekście gastrotoksyczności.

Praca powstała dzięki mojej współpracy z Katedrą i Zakładem Chemii Leków Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu oraz Katedrą Patologii Uniwersytetu Przyrodniczego we Wrocławiu.

Test cofnięcia ogona przeprowadziłam u szczurów szczepu Wistar, a test formalinowy u myszy Swiss albino. Zwierzęta otrzymywały dożołądkowo badany związek **10b** lub **13b** w dawce 5, 10 lub 20 mg/kg zawieszony w rozpuszczalniku (grupy badane) lub sam rozpuszczalnik (grupa kontrolna) lub morfinę albo indometacynę (grupy z lekiem referencyjnym).

W teście cofnięcia ogona aktywność antynocyceptywną badanych substancji mierzyłam jako tzw. czas latencji, czyli czas od zadziałania bodźca termicznego (emitująca ciepło wiązka światła) do wystąpienia reakcji bólowej (cofnięcie ogona). Wykazałam, że po podaniu związków **10b** i **13b** w dawce 5, 10 lub 20 mg/kg czas latencji zwiększył się w porównaniu do kontroli, co wskazuje na aktywność przeciwbólową tych związków. Związki **10b** i **13b** mogą modulować ośrodkowe szlaki nocyceptywne, ponieważ wydłużenie czasu latencji w teście cofnięcia ogona jest związane z ośrodkowym działaniem przeciwbólowym badanych substancji. Działanie związków **10b** i **13b** było jednak słabsze niż morfiny zastosowanej jako lek referencyjny. Działanie przeciwbólowe nowych związków udowodniłam też w teście formalinowym. W teście formalinowym miarą działania przeciwbólowego był czas trwania reakcji bólowej (lizania łapy), po zadziałaniu bodźca chemicznego (1,5% roztwór formaliny

podany podskórną w grzbietową powierzchnię łapy gryzonia) rejestrowany w dwóch przedziałach czasowych, ponieważ reakcja bólowa w tym modelu bólu przebiega dwufazowo. Pierwsza faza (neurogenna, ostra) jest związana z bezpośrednim pobudzeniem nocyceptorów (głównie włókna typu C), występuje tuż po podaniu formaliny i trwa około 5 min. Po kilkuminutowym braku reakcji rozwija się druga faza (zapalna, przewlekła) trwająca kilkanaście minut i będąca wypadkową aktywacji procesów zapalnych na obwodzie oraz procesu ośrodkowej sensytyzacji bólu. Wykazałam, że cząsteczki **10b** i **13b** w dawce 5, 10 lub 20 mg/kg skracały czas trwania odpowiedzi nocyceptywnej w pierwszej fazie, co dowodzi ich ośrodkowej aktywności antynocyceptywnej. Najbardziej aktywny spośród badanych związków był **13b** w dawce 20 mg/kg, którego efekt działania był porównywalny z efektem morfiny i większy niż efekt indometacyny, co może świadczyć o dodatkowym, nie związanym z hamowaniem cyklooksygenaz, mechanizmie działania związku **13b** i jego wpływie na inne szlaki i przekaźniki zaangażowane w reakcję bólową. W drugiej fazie aktywne okazały się związki **10b** i **13b** w dawce 10 lub 20 mg/kg, co dowodzi, że są zdolne do osłabienia nie tylko neurogennej, ale także zapalnej fazy odpowiedzi nocyceptywnej, w której dochodzi do zwiększonej syntezy i uwalniania mediatorów zapalenia, zwłaszcza PGE₂. PGE₂ działa uwrażliwiająco i modulująco na reakcję bólową zarówno obwodowo jak i ośrodkowo. Powoduje zmiany neuroplastyczne zakończeń nerwowych włókien aferentnych i prowadzi do ich nadwrażliwości utrzymującej się często również po ustąpieniu aktywnej fazy zapalenia. Dodatkowo PGE₂ nasila także aktywność nocyceptywną innych mediatorów prozapalnych, w tym cytokin prozapalnych. Inną substancją, która również pełni ważną rolę w nocycepcji o podłożu zapalnym oraz zwiększa uwalnianie PGE₂ jest mieloperoksydaza (ang. *myeloperoxidase*, MPO) produkowana i uwalniana przez neutrofile, które infiltrują tkankę objętą stanem zapalnym. Aktywacja neutrofili w obszarze dotkniętym przez zapalenie prowadzi do zwiększenia stężenia MPO. Przeprowadzając badania biochemiczne w supernatantach z homogenatów tkanek łap, wykazałam, że tylko związek **13b** w dawce 10 lub 20 mg/kg zapobiegał wywołanym wstrzyknięciem formaliny zwiększonym stężeniom PGE₂ lub MPO. W swojej pracy skupiałam się też na ocenie wpływu badanych związków na błonę śluzową żołądka, ponieważ związki te częściowo hamują aktywność cyklooksygenazy-1, co wiąże się z potencjalnym niekorzystnym wpływem na błonę śluzową żołądka w postaci ryzyka nadżerek, owrzodzeń, krwawień. W toku przeprowadzonych przy pomocy dr. hab. Stanisława Dzimiry, prof. UPWr badań histopatologicznych zaobserwowałam, że nowo otrzymane związki **10b** i **13b** w żadnej z podanych dawek nie powodowały zmian w obrazie makro- i mikroskopowym błony śluzowej żołądka w odniesieniu do grupy kontrolnej. Warto tu podkreślić, że

gastrotoksyczność substancji, które hamują cyklooksygenazę-1 wynika nie tylko z ich mechanizmu działania (zmniejszenie puli cytoprotekcyjnych prostaglandyn), ale także z budowy chemicznej tych związków (obecność wolnej grupy karboksylowej). W badanych przeze mnie związkach grupa karboksylowa została zastąpiona bioizosterycznym ugrupowaniem 2-tio-1,3,4-oksadiazolu, co z jednej strony zmniejsza zjawisko tzw. pułapki jonowej i bezpośrednie niszczenie śluzówki, a z drugiej – zwiększa powinowactwo do cyklooksygenazy-2, co też powoduje redukcję gastrotoksyczności.

Wyniki mojej pracy pogłębiły istniejącą wiedzę dotyczącą związków aktywnych analgetycznie i dowiodły po raz pierwszy, że nowe 1,3,4-oksadiazolowe pochodne pirolo[3,4-*d*]pyridazyonu zmniejszają reakcję bólową, nie wywołując przy tym gastrotoksyczności. Na podstawie wyników wielokryterialnej analizy decyzyjnej (ang. *multi-criteria decision analysis*, MCDA) zauważyłam, że najbardziej aktywny przeciwbólowo był związek **13b** w dawce 20 mg/kg, co można przypisać jego selektywności względem cyklooksygenazy-2 i zdolności do zmniejszania sensytyzacji nocyceptorów poprzez obniżenie stężeń PGE₂ i MPO. Uzyskane wyniki wskazują, że nowe 1,3,4-oksadiazolowe pochodne pirolo[3,4-*d*]pyridazyonu stanowią obiecującą strukturę chemiczną w kontekście dalszych badań nad nowymi lekami do terapii bólu różnego pochodzenia, w tym bólu zapalnego.

Publikacja nr 3 cyklu:

Mata Szandruk-Bender, Anna Merwid-Ląd, Benita Wiatrak, Maciej Danielewski, Stanisław Dzimira, Danuta Szkudlarek, Łukasz Szczukowski, Piotr Świątek, Adam Szelaąg. *Novel 1,3,4-oxadiazole derivatives of pyrrolo[3,4-*d*]pyridazinone exert anti-inflammatory activity without acute gastrotoxicity in the carrageenan-induced rat paw edema test*. J Inflamm Res. 2021, vol. 14, s. 5739-5756, DOI:10.2147/JIR.S330614

Kierując się wynikami przedstawionymi w mojej poprzedniej pracy (Publikacja nr 2 cyklu), a w szczególności faktem, że związki **10b** i **13b** łagodziły ból zapalny występujący w drugiej fazie testu formalinowego, zaprojektowałam badanie sprawdzające, czy te nowe cząsteczki wykazują aktywność przeciwzapalną.

Celem podjętego badania była ocena wpływu nowo zsyntetyzowanych 1,3,4-oksadiazolowych pochodnych pirolo[3,4-*d*]pyridazyonu, związków **10b** i **13b**, na przebieg indukowanego karageniną zapalenia łapy u szczurów, a także ocena wpływu tych nowych pochodnych na funkcję nerek i wątroby oraz na błonę śluzową żołądka.

Praca powstała w wyniku mojej współpracy z Katedrą i Zakładem Chemii Leków Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu oraz Katedrą Patologii Uniwersytetu Przyrodniczego we Wrocławiu.

Badanie przeprowadziłam u szczurów szczepu Wistar, które otrzymywały dożołądkowo badany związek **10b** lub **13b** w dawce 5, 10 lub 20 mg/kg zawieszony w rozpuszczalniku (grupy badane) lub sam rozpuszczalnik (grupa kontrolna i grupa karageninowa tj. modelowa z zapaleniem) lub indometacynę (grupa z lekiem referencyjnym). Reakcję zapalną oceniałam przez obliczenie przyrostu objętości łapy (obrzęku łapy) po pletyzmometrycznym pomiarze jej bezwzględnej objętości przed oraz 1, 2, 3 i 6 h po podpowięziowym podaniu 1% roztworu karageniny w obszar rozciągnięta podeszwowego łapy szczura (Karim i wsp., 2019); grupa kontrolna otrzymywała sól fizjologiczną.

W toku przeprowadzonych badań wykazałam, że związki **10b** i **13b** w dawce 10 lub 20 mg/kg zmniejszały obrzęk łapy wywołany iniekcją karageniny, co wskazuje na ich aktywność przeciwzapalną. Największy, a jednocześnie porównywalny do indometacyny, efekt przeciwzapalny (przeciwobrzękowy) zaobserwowałam po podaniu związku **10b** lub **13b** w dawce 20 mg/kg. Zarówno po podaniu związku **10b**, jak i **13b** działanie hamujące obrzęk zaczynało się po 2 h, osiągało maksymalny efekt w 3 h i trwało do 6 h po iniekcji karageniny. Uzyskane wyniki wskazują, że oba związki hamowały drugą fazę zapalenia wywołanego karageniną, związaną z napływem leukocytów i uwalnianiem prostaglandyn i cytokin prozapalnych, co znalazło odzwierciedlenie w trakcie dalszych badań biochemicznych i histopatologicznych. Dzięki analizie stężeń mediatorów prozapalnych, którą przeprowadziłam w supernatantach z homogenatów tkanek łapy wykazałam, że oba badane związki w dawce 10 lub 20 mg/kg zapobiegały wywołanemu karageniną zwiększeniu stężeń PGE₂ i TNF- α , przy czym działanie to było porównywalne do działania indometacyny, a w przypadku TNF- α aktywność związku **13b** w dawce 20 mg/kg była blisko dwukrotnie większa niż aktywność indometacyny. Zaobserwowałam także, że tylko związek **13b** (w każdej zastosowanej dawce) zapobiegał wywołanemu karageniną zwiększeniu stężeń MPO w tkankach łapy i działanie to było porównywalne do działania indometacyny. Uzyskane wyniki są szczególnie istotne, biorąc pod uwagę fakt, że PGE₂ i TNF- α są uważane za główne składniki inicjujące i utrzymujące proces zapalny (Medzhitov, 2008), a MPO uwalniana po aktywacji neutrofili jest nie tylko wskaźnikiem ich naciekania do tkanek objętych stanem zapalnym, ale także wykazuje prozapalne właściwości podobne do cytokin. MPO łącząc się z integryną Mac-1, aktywuje wewnątrzkomórkowe szlaki sygnałowe neutrofili, prowadząc do ich aktywacji, wynaczynienia i opóźnionej apoptozy. Połączenie MPO z Mac-1 wywołuje także dalsze uwalnianie MPO i

prowadzi do nadmiernej ekspresji Mac-1. Powstająca w ten sposób zależna od MPO pętla sprzężenia zwrotnego wzmacnia odpowiedź neutrofili i prowadzi do przewlekłych stanów zapalnych (Othman i wsp., 2022). Tym samym normalizacja stężeń wymienionych mediatorów zapalnych ma kluczowe znaczenie nie tylko w usuwaniu objawów ostrego zapalenia, ale także w zapobieganiu jego przekształcenia w przewlekły stan zapalny. Mikroskopowa ocena wysięków zapalnych z łapy szczura wykazała, że związek **10b** w dawce 20 mg/kg i związek **13b** w każdej badanej dawce zmniejszały napływ komórek zapalnych do tkanek objętych zapaleniem, przy czym efekt związku **13b** w dawce 20 mg/kg był większy niż efekt indometacyny. Można to wyjaśnić faktem, że tylko związek **13b** zmniejszał stężenie MPO, hamując zależną od MPO pętlę wzmacniającą działanie neutrofili, a tym samym zmniejszając ich aktywację i migrację do ogniska zapalnego. Wyniki badania histopatologicznego tkanek łapy, przeprowadzonego przy pomocy dr. hab. Stanisława Dzimiry, prof. UPWr potwierdziły przeciwzapalne działanie badanych związków. Zarówno związek **10b**, jak i **13b** w dawce 10 lub 20 mg/kg zmniejszały wywołane iniekcją karageniny formowanie obrzęku i zwiększony naciek komórek zapalnych. Warto podkreślić, że po podaniu związku **13b** w największej dawce architektonika tkanek łapy była zbliżona do prawidłowej, zapalenie było minimalne, a efekt działania był porównywalny do tego wywołanego przez indometacynę. Cennym odkryciem było wykazanie, że te nowe związki zapobiegały migracji komórek zapalnych oraz zmianom morfologicznym tkanek łapy wywołanym iniekcją karageniny, co nie zostało dotychczas wykazane dla żadnej innej pochodnej pirydazynonu czy 1,3,4-oksadiazolu. W swojej pracy zwróciłam też uwagę na wpływ badanych cząsteczek na funkcję wątroby, nerek i stan błony śluzowej żołądka. Wątroba i nerki są ważnymi narządami niezbędnymi w procesach metabolizmu i wydalania leków, co czyni je szczególnie podatnymi na uszkodzenia polekowe. Ponadto leki będące inhibitorami cyklooksygenaz mogą powodować poważne działania niepożądane, np.: nadżerki, owrzodzenia i krwawienia z przewodu pokarmowego, upośledzenie filtracji kłębuszkowej czy retencję sodu i wody (Bindu i wsp., 2020). Wykazałam, że w odróżnieniu od indometacyny, związki **10b** i **13b**, również będące inhibitorami cyklooksygenaz, nie zwiększyły istotnie aktywności ALT i AST, poziomu mocznika i kreatyniny ani nie spowodowały zmian patologicznych w obrazie makro- i mikroskopowym błony śluzowej żołądka w porównaniu z grupą kontrolną.

Wyniki mojej pracy pogłębiły istniejącą wiedzę dotyczącą związków aktywnych przeciwzapalnie i udowodniły po raz pierwszy, że nowe 1,3,4-oksadiazolowe pochodne pirolo[3,4-*d*]pirydazynonu, związki **10b** i **13b**, wykazują aktywność przeciwzapalną, a ich mechanizm działania jest związany ze zmniejszeniem stężeń mediatorów zapalnych (PGE₂,

TNF- α i MPO) oraz zmniejszeniem nacieku komórek zapalnych w tkankach objętych stanem zapalnym. Chociaż nowe 1,3,4-oksadiazolowe pochodne pirolo[3,4-*d*]pirydazynonu okazały się nieco mniej skuteczne niż lek referencyjny indometacyna, to nie powodowały uszkodzeń błony śluzowej żołądka, hepato- ani nefrotoksyczności, co stanowi ich niepodważalną zaletę. Na podstawie wyników MCDA zauważyłam, że nowe związki **10b** i **13b** wykazały korzystniejszy profil korzyści do ryzyka niż indometacyna zarówno, gdy były podane w takiej samej dawce jak indometacyna (10 mg/kg), jak i większej dawce niż indometacyna (20 mg/kg). Ponadto związek **13b** w całym zakresie badanych stężeń prezentował korzystniejszy profil korzyści do ryzyka niż związek **10b**, co czyni go szczególnie obiecującą cząsteczką, która mogłaby być użyteczna w farmakoterapii chorób o podłożu zapalnym.

Publikacja nr 4 cyklu:

Marta Szandruk-Bender, Benita Wiatrak, Stanisław Dzimira, Anna Merwid-Ląd, Łukasz Szczukowski, Piotr Świątek, Adam Szeląg. *Targeting lineage-specific transcription factors and cytokines of the Th17/Treg axis by novel 1,3,4-oxadiazole derivatives of pyrrolo[3,4-*d*]pyridazinone attenuates TNBS-induced experimental colitis*. Int J Mol Sci. 2022, vol. 23, nr 17, art.9897 [24 s.], DOI:10.3390/ijms23179897

Zaobserwowana w mojej poprzedniej pracy (Publikacja nr 3 cyklu) aktywność przeciwzapalna nowych 1,3,4-oksadiazolowych pochodnych pirolo[3,4-*d*]pirydazynonu, jak również wyniki prac innych badaczy wskazujące, że związki posiadające w swojej strukturze szkielet pirydazynonu (Masciocchi i wsp., 2013) lub 1,3,4-oksadiazolu (Khanam i wsp., 2019) zmniejszają ekspresję lub aktywność STAT3 – czynnika transkrypcyjnego limfocytów Th17 – zaowocowały zaprojektowaniem pracy dotyczącej wpływu tych nowych pochodnych na przebieg doświadczalnego zapalenia jelit, w którym podobnie jak w NZJ u ludzi dochodzi do zaburzonej równowagi Th17/Treg i zwiększonej aktywacji subpopulacji limfocytów Th17.

Celem podjętego badania było wyjaśnienie wpływu nowych 1,3,4-oksadiazolowych pochodnych pirolo[3,4-*d*]pirydazynonu, związków **7b**, **10b** i **13b**, na przebieg eksperymentalnego zapalenia jelit u szczurów ze szczególnym uwzględnieniem ich wpływu na cytokiny i czynniki transkrypcyjne osi Th17/Treg. Zaplanowałam ocenę dwóch 1,3,4-oksadiazolowych pochodnych pirolo[3,4-*d*]pirydazynonu, które w moich poprzednich badaniach wykazały aktywność przeciwzapalną, a dodatkowo jednej niebadanej wcześniej *in vivo* pochodnej, która charakteryzowała się dużą aktywnością przeciwzapalną w badaniach *in vitro* (Potyrak i wsp., 2021). Mając na uwadze fakt, że w poprzednich badaniach własnych nowo otrzymane 1,3,4-oksadiazolowe pochodne pirolo[3,4-*d*]pirydazynonu stosowane w

dawce 5 mg/kg nie wykazały istotnej aktywności przeciwzapalnej, w niniejszej pracy zaplanowałam ocenę aktywności tych pochodnych jedynie w dawkach 10 i 20 mg/kg.

Badanie zrealizowałam dzięki nawiązaniu współpracy z Katedrą i Zakładem Chemii Leków Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu oraz Katedrą Patologii Uniwersytetu Przyrodniczego we Wrocławiu.

Badanie przeprowadziłam u szczurów szczepu Wistar otrzymujących dożołądkowo badany związek **7b** lub **10b** lub **13b** w dawce 10 lub 20 mg/kg zawieszony w rozpuszczalniku (grupy badane) lub sam rozpuszczalnik (grupa kontrolna i grupa TNBS tj. modelowa z zapaleniem jelit). Doświadczalne zapalenie jelit wywołałam, podając zwierzętom doodbytniczo etanolowy roztwór TNBS; grupa kontrolna otrzymywała sól fizjologiczną. Wobec braku zgody Komisji Etycznej do Spraw Doświadczeń na Zwierzętach, nie mogłam przeprowadzić badania z wykorzystaniem planowanej pierwotnie grupy otrzymującej lek referencyjny, tj. sulfasalazynę.

Dzięki przeprowadzonym badaniom wykazałam, że związek **7b** w dawce 10 lub 20 mg/kg i związek **13b** w dawce 20 mg/kg łagodziły przebieg eksperymentalnego zapalenia jelit, o czym świadczyło zmniejszenie utraty masy ciała, wskaźnika aktywności choroby DAI (ang. *disease activity index*), masy jelita grubego (wyrażonej jako stosunek pobranego odcinka jelita grubego do masy ciała szczura) i zmian widocznych makroskopowo w porównaniu do grupy TNBS. Działanie to potwierdziła analiza histopatologiczna. Związek **7b** (10 lub 20 mg/kg) i **13b** (20 mg/kg) zmniejszały stopień i rozległość zapalenia jelit, co przejawiało się wyraźnym zmniejszeniem zasięgu i intensywności owrzodzeń, obrzęku i nacieku komórek zapalnych i regeneracją nabłonka. Warto podkreślić, że podanie związku **7b** w dawce 20 mg/kg prawie całkowicie odwracało zmiany wywołane przez TNBS, a obserwowane cechy histologiczne były podobne do tych występujących u zdrowych szczurów z grupy kontrolnej, co (wraz z wynikiem DAI, który w grupie szczurów otrzymujących związek **7b** w dawce 20 mg/kg był zbliżony do wyniku grupy kontrolnej) pokazuje, że związek **7b** w dawce 20 mg/kg nie tylko ograniczał, ale także zapobiegał eksperymentalnemu zapaleniu jelit.

Wobec kluczowej roli zaburzonej równowagi limfocytów Th17 i Treg w patogenezie NZJ, w swojej pracy postanowiłam sprawdzić, czy ochronne działanie badanych związków było związane z wpływem na cząsteczki osi Th17/Treg. Przeprowadziłam immunohistochemiczną analizę ekspresji czynników transkrypcyjnych limfocytów Th17 (ROR γ t, STAT3) i limfocytów Treg (Foxp3) oraz receptora dla chemokin CCR6 (ang. *C-C chemokine receptor 6*) w tkankach jelit, z wykorzystaniem oryginalnego, autorskiego oprogramowania, którego jestem współautorem, umożliwiającego ilościową ocenę ekspresji badanych cząstek, jak również

przeprowadziłam analizę stężeń cytokin kluczowych w polaryzacji limfocytów Th17 (IL-6, IL-23) i cytokin efektorowych limfocytów Th 17 (TNF- α , IL-17) i limfocytów Treg (IL-10) w supernatantach z homogenatów tkanek jelit techniką MILLIPLEX i ELISA. Wykazałam, że te spośród badanych cząsteczek, które łagodziły przebieg eksperymentalnego zapalenia jelit były ukierunkowane na cząsteczki szlaku rozwojowego limfocytów Th17. Związek **7b** (10 lub 20 mg/kg) oraz **13b** (20 mg/kg) przeciwdziałały wywołanemu przez TNBS zwiększeniu stężeń IL-6 i IL-23 i ekspresji STAT3 w tkankach okrężnicy w porównaniu z grupą TNBS, a dodatkowo związek **13b** (20 mg/kg) zapobiegał zwiększonej ekspresji ROR γ t. Trzeba podkreślić, że **7b** w dawce 20 mg/kg był najskuteczniejszy spośród badanych związków i jako jedyny nie tylko ograniczał, ale także zapobiegał eksperymentalnemu zapaleniu jelit, co dowodzi, że regulacja ekspresji ROR γ t ma kluczowe znaczenie w łagodzeniu objawów eksperymentalnego zapalenia jelit. Można to wytłumaczyć faktem, że zmniejszenie ekspresji ROR γ t wpływa hamująco nie tylko na różnicowanie limfocytów Th17 i wytwarzanie IL-17, ale także na ekspresję IL-23R, który jest niezbędny do ujawnienia się potencjału patogennego limfocytów Th17, a pozostaje pod transkrypcyjną kontrolą właśnie ROR γ t. Zaobserwowałam, że łagodzeniu objawów wywołanych przez TNBS i normalizacji ekspresji molekuł szlaku rozwojowego Th17 przez związek **7b** (10 lub 20 mg/kg) oraz związek **13b** (20 mg/kg) towarzyszyło zmniejszenie stężeń tkankowych IL-17, TNF- α i CCR6 – mediatorów warunkujących prozapalną funkcję limfocytów Th17 zarówno w eksperymentalnym zapaleniu jelit, jak i w NZJ u ludzi (Patel i Kuchroo, 2015). Co ciekawe, związek **13b** w dawce 10 mg/kg zmniejszył stężenia IL-17 i TNF- α , ale nie złagodził objawów zapalenia jelit. Pokazuje to, że wpływ na IL-17 bez wpływu na IL-23 jest niewystarczający do zmniejszenia stanu zapalnego, ponieważ tylko pula IL-17 produkowana w sposób zależny od IL-23 jest patogenna i prowadzi do rozwoju i utrzymania zapalenia w obrębie tkanek jelit (oś IL-23/Th17).

Wzmocnieniu odpowiedzi komórek Th17, a przez to zaostrzeniu stanu zapalnego zarówno w NZJ, jak i doświadczalnym zapaleniu jelita grubego sprzyja też PGE₂ uwalniana w odpowiedzi na cytokiny prozapalne znajdujące się w mikrośrodowisku jelit (Napolitani i wsp., 2009). Wykazałam, że wszystkie badane związki zapobiegały wywołanemu przez TNBS zwiększeniu stężeń PGE₂, jednak tylko u szczurów, którym podawałam związek **7b** (10 lub 20 mg/kg) lub **13b** (20 mg/kg) towarzyszyło temu zmniejszenie przebiegu stanu zapalnego, co, razem z wyżej przytoczonymi wynikami, świadczy o tym, że normalizacja stężenia PGE₂ jest niewystarczająca do łagodzenia przebiegu doświadczalnego zapalenia jelit, a kluczowy w mechanizmie działania ochronnego związków **7b** i **13b** jest ich wpływ na czynniki

transkrypcyjne i cytokiny niezbędne do różnicowania limfocytów Th17 i ich cytokiny efektorowe.

Dzięki przeprowadzonym analizom wykazałam, że tylko związek **10b** w dawce 10 lub 20 mg/kg przeciwdziałał wywołanemu przez TNBS zmniejszeniu ekspresji Foxp3 i IL-10, tj. czynnika warunkującego różnicowanie i cytokiny efektorowej limfocytów Treg zaangażowanych w tłumienie nadmiernej odpowiedzi komórek Th17. Co zaskakujące, nie towarzyszyła temu poprawa objawów klinicznych lub histologicznych w przebiegu eksperymentalnego zapalenia jelit. Może to wynikać z plastyczności komórek Treg. Limfocyty Treg mogą ulec przekształceniu w komórki Th17 w obecności IL-6, która przewyższa hamujący wpływ Foxp3 na ROR γ t i razem z IL-23 i CCR6 może przeprogramować w pełni zróżnicowane komórki Treg w kierunku subpopulacji Th17 (Knochelmann i wsp., 2018). W moim badaniu związek **10b** nie zmniejszył ani stężeń IL-6 i IL-23, ani ekspresji CCR6, co mogło promować program transkrypcyjny, w którym komórki Treg uległy przekształceniu w komórki Th17.

Uzyskane wyniki wskazują po raz pierwszy, że związki **7b** i **13b**, nowe 1,3,4-oksadiazolowe pochodne pirolo[3,4-*d*]pyridazydonu, łagodzą zapalenie jelit w przedklinicznym modelu NZJ, a ich aktywność jest związana ze zmniejszeniem ekspresji czynników transkrypcyjnych i cytokin specyficznych dla limfocytów Th17. Ponadto związki te, poprzez jednoczesne ukierunkowanie na czynniki transkrypcyjne i cytokiny niezbędne do różnicowania linii Th17, jak i cytokiny efektorowe limfocytów Th17 reprezentują wielokierunkowe podejście farmakologiczne, inne niż celowanie w same cytokiny efektorowe limfocytów Th17. Badane związki mogą zatem stanowić obiecującą strategię terapeutyczną w stanach zapalnych wywołanych zaburzeniem równowagi Th17/Treg, takich jak NZJ, z potencjałem nie tylko do łagodzenia objawów, ale także modyfikacji patomechanizmu choroby. Uzyskane wyniki stanowią ważne odkrycie wskazujące, że nowe pochodne **7b** i **13b** wpisują się w aktualny nurt farmakoterapii NZJ i poprzez normalizację zwiększonych w ich przebiegu stężeń IL-6, IL-23, IL-17, TNF- α , ROR γ t i STAT3 mogą zapobiegać lub przynajmniej łagodzić objawy zapalenia jelit, a celowanie w ROR γ t ma kluczowe znaczenie w łagodzeniu objawów eksperymentalnego zapalenia jelit.

Publikacja nr 5 cyklu:

Marta Szandruk-Bender, Benita Wiatrak, Adam Szela \acute g. *The risk of developing Alzheimer's disease and Parkinson's disease in patients with inflammatory bowel disease: a meta-analysis.* J Clin Med. 2022, vol. 11, nr 13, art.3704, [13 s.], DOI:10.3390/jcm11133704

W ostatnim czasie coraz bardziej podkreśla się fakt, że jelita i ośrodkowy układ nerwowy (OUN) komunikują się poprzez działanie tzw. osi jelito-mózg, co prowadzi do hipotezy, że przewlekłe zapalenie jelit może przyczyniać się do neurodegeneracji. Oś jelito-mózg to dwukierunkowy szlak komunikacji między jelitami a mózgiem, obejmujący drogi neuronalne, endokrynologiczne, immunologiczne i metaboliczne, z kluczową rolą nerwu błędnego, neuroprzekazników, hormonów i cytokin (Westfall i wsp., 2017). Coraz więcej danych doświadczalnych i klinicznych wskazuje, że NZJ charakteryzujące się ilościowymi i jakościowymi zmianami mikrobioty jelitowej (dysbiozą), zaburzeniami integralności bariery jelitowej oraz przewlekłym stanem zapalnym mogą przyczyniać się do rozwoju chorób neurodegeneracyjnych, a zaburzenia neurodegeneracyjne, w tym choroba Alzheimera i choroba Parkinsona*, mogą rozpocząć się w przewodzie pokarmowym nawet na wiele lat przed wystąpieniem innych objawów (Ghaisas i wsp., 2016).

Biorąc pod uwagę powyższe, zaplanowałam badanie, którego celem było sprawdzenie, czy występowanie nieswoistych zapaleń jelit wiąże się ze zwiększonym ryzykiem występowania zaburzeń neurodegeneracyjnych, takich jak choroba Alzheimera i choroba Parkinsona. Zaplanowałam i wykonałam badanie typu LBD (ang. *literature-based discovery*), czyli odkrycie naukowe w oparciu o analizę literatury naukowej, w tym przypadku – meta-analizę badań oceniających występowanie chorób neurodegeneracyjnych (choroby Alzheimera, choroby Parkinsona) u pacjentów z NZJ (choroba Leśniowskiego-Crohna, wrzodziejącym zapaleniem jelit) i w populacji bez NZJ. Analizę jakości włączonych badań przeprowadziłam za pomocą skali NOS (ang. *Newcastle-Ottawa scale*). Do oceny stronniczości i heterogeniczności wykorzystałam test Egger’a i wykresy L'Abbé (Moher i wsp., 2010; von Hippel, 2015). Meta-analizą objęłam 8 spośród 2402 zgromadzonych i przeanalizowanych badań. Wyselekcjonowane do meta-analizy badania obejmowały łącznie zakres lat 1977–2018 i populację blisko 65 mln uczestników. Dzięki przeprowadzonej meta-analizie wykazałam, że zarówno pacjenci z chorobą Leśniowskiego-Crohna, jak i wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego byli bardziej narażeni na rozwój choroby Alzheimera i choroby Parkinsona w porównaniu z populacją bez NZJ, a ryzyko to było jeszcze większe przy uwzględnieniu samej choroby Alzheimera. Ryzyko wystąpienia choroby neurodegeneracyjnej nie różniło się między płciami ani w zależności od wieku.

Dokładny mechanizm związku między zwiększonym ryzykiem występowania chA i chP w nieswoistych zapaleniach jelit jest nieznany. Jedna z hipotez głosi, że kluczową rolę odgrywa przewlekły stan zapalny tkanek jelit, który może prowadzić, odpowiednio, do tworzenia amyloidu- β i agregacji α -synukleiny i ich gromadzenia w ścianie jelit. Białka te mogą następnie

przemieszczać się do mózgu przez nerw błędny (Li i wsp., 2021; Wang i wsp., 2022). Ponadto proces zapalny w przebiegu NZJ charakteryzuje się zwiększoną aktywnością limfocytów T CD4+, zwłaszcza Th17, oraz osłabioną aktywnością limfocytów Treg. Komórki Treg mają działanie przeciwzapalne również w OUN, a zatem zmniejszona aktywność Treg w NZJ może przyczyniać się do nasilenia zapalenia OUN obserwowanego w chA i chP (Fu i wsp., 2022). Wykazano, że wczesna ekspozycja na terapię przeciwzapalną lub immunomodulacyjną zmniejsza częstość występowania chA i chP u pacjentów z nieswoistym zapaleniem jelit, co potwierdza, że niekontrolowane ogólnoustrojowe zapalenie jest czynnikiem ryzyka chorób neurodegeneracyjnych (Park i wsp., 2019; Sutton i wsp., 2019). Mikrobiota jelitowa i jej metabolity odgrywają znaczącą rolę w regulowaniu dwukierunkowego szlaku komunikacji między jelitami a mózgiem. Dlatego uważa się, że oprócz roli w patogenezie NZJ, dysbioza jelitowa i wynikające z niej zmiany w osi jelito-mózg mogą przyczyniać się do patogenyzy chorób neurodegeneracyjnych. Tym samym dysbioza jelitowa jest kolejnym postulowanym mechanizmem łączącym nieswoiste zapalenia jelit z chorobami neurodegeneracyjnymi. Zarówno ChLC, jak i WZJG są związane ze zmniejszoną różnorodnością mikrobioty jelitowej, zmniejszeniem ilości bakterii, zwłaszcza *F. prausnitzii*, produkujących krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe (ang. *short-chain fatty acids*, SCFA), zmniejszeniem puli bakterii o charakterze przeciwzapalnym, np. *Butyrivibrio*, *Eubacterium* i zwiększeniem puli bakterii o charakterze prozapalnym, np. *Escherichia* (Leylabadlo i wsp., 2020). Tym zmianom towarzyszy zmniejszenie produkcji korzystnych metabolitów, zdolnych do przekraczania bariery krew-mózg i modulowania stanu zapalnego w OUN (np. SCFA, kwasu tauroursodeoksycholeowego) oraz wytwarzanie neurotoksycznych metabolitów (np. kinureniny, lipopolisacharydu), co razem wzięte promuje stan zapalny OUN poprzez aktywację mikrogleju i astrocytów, prowadzi do gromadzenia α -synukleiny i degeneracji nerwów dopaminergicznych (Zhang i wsp., 2022). Nie bez znaczenia jest także zjawisko mapranozy, procesu, w którym białka amyloidowe wytwarzane przez mikrobiotę zmieniają strukturę białek (proteopatia) i nasilają stan zapalny OUN, inicjując w ten sposób lub nasilając choroby neurodegeneracyjne (Friedland, 2015). Przewlekły proces zapalny jelit i dysbioza jelitowa mogą osłabiać funkcje bariery jelitowej i bariery krew-mózg, czyniąc je bardziej przepuszczalnymi i ułatwiając przenikanie komórek i mediatorów zapalnych oraz bakterii i ich metabolitów do krążenia ogólnoustrojowego, a następnie do OUN, co jest kolejnym mechanizmem promującym proces zapalny OUN, aktywację mikrogleju i zwyrodnienie neuronów dopaminergicznych, a tym samym łączącym występowanie NZJ i chorób neurodegeneracyjnych (Park i wsp., 2019).

O znaczeniu i aktualności poruszonego problemu może świadczyć fakt, że po opublikowaniu niniejszego artykułu, pojawiły się już następne prace podejmujące temat współwystępowania nieswoistych zapaleń jelit i chorób neurodegeneracyjnych, w tym kolejne meta-analizy włączające nowo opublikowane badania obserwacyjne, podczas gdy na moment publikowania tej pracy dostępnych było zaledwie kilka badań obserwacyjnych i publikacji na temat współwystępowania chA, chP i NZJ.

Szczególnie ważną implikacją płynącą z przeprowadzonej meta-analizy jest to, że stosowanie skutecznych leków w NZJ może nie tylko łagodzić ich przebieg i zapobiegać zaostrzeniom, ale także może zapobiegać procesom neurodegeneracyjnym. Dlatego bardzo ważne jest, aby zwrócić uwagę pacjentów z NZJ na potencjalne ryzyko współwystąpienia chorób neurodegeneracyjnych, w tym choroby Alzheimera i choroby Parkinsona. Edukacja pacjentów z nieswoistymi zapaleniami jelit w zakresie tych chorób neurodegeneracyjnych może poprawić wczesne rozpoznanie i interwencję, a tym samym może spowolnić zmniejszenie funkcji poznawczych i poprawić jakość życia pacjentów. Przyszłe badania powinny koncentrować się na poszukiwaniu dokładnych szlaków łączących te dwie pozornie niezwiązane ze sobą choroby, choroby zapalne jelit i choroby neurodegeneracyjne, co pozwoli na rozwój nowych metod diagnostycznych, profilaktycznych i terapeutycznych.

4.3.4. Podsumowanie

Wyniki przedstawionego cyklu publikacji dowodzą, że wyselekcjonowane do badań związki organiczne, zarówno pochodzenia roślinnego (wyciąg irydoidowo-polifenolowy z owoców derenia właściwego), jak i otrzymane drogą syntezy chemicznej (1,3,4-oksadiazolowe pochodne pirolo[3,4-*d*]pirydazynonu) łagodzą przebieg reakcji zapalnej w eksperymentalnych modelach *in vivo*, wykazując wielokierunkową aktywność farmakologiczną. Szczególnie istotnym i innowacyjnym aspektem działania badanych związków okazała się ich zdolność celowania w molekuly związane z postulowanym ostatnio patomechanizmem nieswoistych zapaleń jelit związanym z zaburzoną równowagą między limfocytami Th17 a limfocytami Treg, tj. cytokiny i czynniki transkrypcyjne osi Th17/Treg czy IL-23/Th17. Wyciąg irydoidowo-polifenolowy z owoców derenia właściwego oraz 1,3,4-oksadiazolowe pochodne pirolo[3,4-*d*]pirydazynonu mogą stanowić nowe podejście terapeutyczne w farmakoterapii schorzeń zapalnych, w tym schorzeń przebiegających z zaburzoną równowagą Th17/Treg, wykazując tym samym dalszy potencjał badawczy i być może kliniczny w najbliższej przyszłości.

Dodatkowo wyniki moich badań wskazują, że modyfikacja struktury pirydazynonu o udowodnionej aktywności przeciwzapalnej polegająca na wprowadzeniu farmakoforu arylopipezynyloвого lub arylopiperydynyloвого oraz pierścienia 1,3,4-oksadiazol-2-ionu pozwoliła uzyskać związki o dużej aktywności przeciwzapalnej, łagodzące nocycępcję zapalną i reakcję zapalną, regulujące oś Th17/Treg przez wpływ na cytokiny i czynniki transkrypcyjne limfocytów Th17, a jednocześnie związki nie wykazujące gastro-, nefro-, ani hepatotoksyczności.

Poszerzenie istniejącej wiedzy na temat struktur aktywnych przeciwzapalnie stanowi cenną informację w kontekście dalszych badań nad optymalizacją struktury nowych pochodnych i może stanowić punkt wyjścia w długotrwałym i żmudnym procesie poszukiwania kolejnych, być może bardziej efektywnych, związków zmniejszających nasilenie procesu zapalnego toczącego się nie tylko w NZJ.

Skuteczna terapia NZJ jest tym bardziej niezbędna, że występowanie NZJ zwiększa ryzyko wystąpienia chorób neurodegeneracyjnych, w tym choroby Alzheimera i choroby Parkinsona.

4.3.5. Piśmiennictwo

Abu-Taweel GM, Mohsen G A-M, Antonisamy P, i wsp. Spirulina Consumption Effectively Reduces Anti-Inflammatory and Pain Related Infectious Diseases. *Journal of Infection and Public Health* 2019;12(6):777–782; doi: 10.1016/j.jiph.2019.04.014.

Aoki T and Narumiya S. Prostaglandins and Chronic Inflammation. *Trends Pharmacol Sci* 2012;33(6):304–311; doi: 10.1016/j.tips.2012.02.004.

Billman GE. Homeostasis: The Underappreciated and Far Too Often Ignored Central Organizing Principle of Physiology. *Front Physiol* 2020;11:200; doi: 10.3389/fphys.2020.00200.

Bindu S, Mazumder S and Bandyopadhyay U. Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs) and Organ Damage: A Current Perspective. *Biochemical Pharmacology* 2020;180:114147; doi: 10.1016/j.bcp.2020.114147.

Cannon WB. Physiological Regulation Of Normal States: Some Tentative Postulates Concerning Biological Homeostatics. In: Pettit A, editor. *A Charles Richet: ses amis, ses collègues, ses élèves* Paris: Les Éditions Médicales; 1926. p. 91.

Capone A and Volpe E. Transcriptional Regulators of T Helper 17 Cell Differentiation in Health and Autoimmune Diseases. *Front Immunol* 2020;11:348; doi: 10.3389/fimmu.2020.00348.

Collaborators G 2017 IBD. The Global, Regional, and National Burden of Inflammatory Bowel Disease in 195 Countries and Territories, 1990–2017: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology* 2020;5(1):17; doi: 10.1016/S2468-1253(19)30333-4.

Danese S, Bonovas S and Peyrin-Biroulet L. Positioning Ustekinumab in Crohn's Disease: From Clinical Evidence to Clinical Practice. *Journal of Crohn's and Colitis* 2017;11(10):1258–1266; doi: 10.1093/ecco-jcc/jjx079.

Fasching P, Stradner M, Graninger W, i wsp. Therapeutic Potential of Targeting the Th17/Treg Axis in Autoimmune Disorders. *Molecules* 2017;22(1):E134; doi: 10.3390/molecules22010134.

Florentino IF, Silva DPB, Galdino PM, i wsp. Antinociceptive and Anti-Inflammatory Effects of Memora Nodosa and Allantoin in Mice. *Journal of Ethnopharmacology* 2016;186:298–304; doi: 10.1016/j.jep.2016.04.010.

- Friedland RP. Mechanisms of Molecular Mimicry Involving the Microbiota in Neurodegeneration. *JAD* 2015;45(2):349–362; doi: 10.3233/JAD-142841.
- Fu J, Huang Y, Bao T, i wsp. The Role of Th17 Cells/IL-17A in AD, PD, ALS and the Strategic Therapy Targeting on IL-17A. *Journal of Neuroinflammation* 2022;19(1):98; doi: 10.1186/s12974-022-02446-6.
- Gálvez J. Role of Th17 Cells in the Pathogenesis of Human IBD. *International Scholarly Research Notices* 2014;2014:e928461; doi: 10.1155/2014/928461.
- Ghaisas S, Maher J and Kanthasamy A. Gut Microbiome in Health and Disease: Linking the Microbiome–Gut–Brain Axis and Environmental Factors in the Pathogenesis of Systemic and Neurodegenerative Diseases. *Pharmacology & Therapeutics* 2016;158:52–62; doi: 10.1016/j.pharmthera.2015.11.012.
- Gilroy D and De Maeyer R. New Insights into the Resolution of Inflammation. *Seminars in Immunology* 2015;27(3):161–168; doi: 10.1016/j.smim.2015.05.003.
- González-Ramírez AE, González-Trujano ME, Orozco-Suárez SA, i wsp. Nerol Alleviates Pathologic Markers in the Oxazolone-Induced Colitis Model. *European Journal of Pharmacology* 2016;776:81–89; doi: 10.1016/j.ejphar.2016.02.036.
- Hueber W, Sands BE, Lewitzky S, i wsp. Secukinumab, a Human Anti-IL-17A Monoclonal Antibody, for Moderate to Severe Crohn's Disease: Unexpected Results of a Randomised, Double-Blind Placebo-Controlled Trial. *Gut* 2012;61(12):1693–1700; doi: 10.1136/gutjnl-2011-301668.
- Ivasiv V, Albertini C, Gonçalves AE, i wsp. Molecular Hybridization as a Tool for Designing Multitarget Drug Candidates for Complex Diseases. *Curr Top Med Chem* 2019;19(19):1694–1711; doi: 10.2174/1568026619666190619115735.
- Karim N, Khan I, Khan W, i wsp. Anti-Nociceptive and Anti-Inflammatory Activities of Asparacosin A Involve Selective Cyclooxygenase 2 and Inflammatory Cytokines Inhibition: An in-Vitro, in-Vivo, and in-Silico Approach. *Front Immunol* 2019;10:581; doi: 10.3389/fimmu.2019.00581.
- Khanam R, Hejazi II, Shahabuddin S, i wsp. Pharmacokinetic Evaluation, Molecular Docking and in Vitro Biological Evaluation of 1, 3, 4-Oxadiazole Derivatives as Potent Antioxidants and STAT3 Inhibitors. *Journal of Pharmaceutical Analysis* 2019;9(2):133–141; doi: 10.1016/j.jpha.2018.12.002.
- Knochelmann HM, Dwyer CJ, Bailey SR, i wsp. When Worlds Collide: Th17 and Treg Cells in Cancer and Autoimmunity. *Cell Mol Immunol* 2018;15(5):458–469; doi: 10.1038/s41423-018-0004-4.
- Koksai M, Ozkan-Dagliyan I, Ozyazici T, i wsp. Some Novel Mannich Bases of 5-(3,4-Dichlorophenyl)-1,3,4-Oxadiazole-2(3 H)-One and Their Anti-Inflammatory Activity: Novel Mannich Bases of 5-(3,4-Dichlorophenyl)-1,3,4-Oxadiazole-2(3 H)-One. *Arch Pharm Chem Life Sci* 2017;350(9):1700153; doi: 10.1002/ardp.201700153.
- Kucharska AZ, Szumny A, Sokół-Łętowska A, i wsp. Iridoids and Anthocyanins in Cornelian Cherry (*Cornus Mas* L.) Cultivars. *Journal of Food Composition and Analysis* 2015;40:95–102; doi: 10.1016/j.jfca.2014.12.016.
- Leuti A, Fazio D, Fava M, i wsp. Bioactive Lipids, Inflammation and Chronic Diseases. *Advanced Drug Delivery Reviews* 2020;159:133–169; doi: 10.1016/j.addr.2020.06.028.
- Leylabadlo HE, Ghotaslou R, Feizabadi MM, i wsp. The Critical Role of *Faecalibacterium Prausnitzii* in Human Health: An Overview. *Microbial Pathogenesis* 2020;149:104344; doi: 10.1016/j.micpath.2020.104344.
- Li H, Edin ML, Gruzdev A, i wsp. Regulation of T Helper Cell Subsets by Cyclooxygenases and Their Metabolites. *Prostaglandins & Other Lipid Mediators* 2013;104–105:74–83; doi: 10.1016/j.prostaglandins.2012.11.002.
- Li Y, Chen Y, Jiang L, i wsp. Intestinal Inflammation and Parkinson's Disease. *Aging Dis* 2021;12(8):2052–2068; doi: 10.14336/AD.2021.0418.
- Lönnfors S, Vermeire S, Greco M, i wsp. IBD and Health-Related Quality of Life — Discovering the True Impact. *Journal of Crohn's and Colitis* 2014;8(10):1281–1286; doi: 10.1016/j.crohns.2014.03.005.
- Malinka W, Redzicka A, Jastrzębska – Więsek M, i wsp. Derivatives of Pyrrolo[3,4-*d*]Pyridazinone, a New Class of Analgesic Agents. *European Journal of Medicinal Chemistry* 2011;46(10):4992–4999; doi: 10.1016/j.ejmech.2011.08.006.

- Maruyama T, Konkel JE, Zamarron BF, i wsp. The Molecular Mechanisms of Foxp3 Gene Regulation. *Semin Immunol* 2011;23(6):418–423; doi: 10.1016/j.smim.2011.06.005.
- Masciocchi D, Gelain A, Porta F, i wsp. Synthesis, Structure–Activity Relationships and Stereochemical Investigations of New Tricyclic Pyridazinone Derivatives as Potential STAT3 Inhibitors. *Med Chem Commun* 2013;4(8):1181; doi: 10.1039/c3md00095h.
- Medzhitov R. Origin and Physiological Roles of Inflammation. *Nature* 2008;454(7203):428–435; doi: 10.1038/nature07201.
- Mogilski S, Kubacka M, Redzicka A, i wsp. Antinociceptive, Anti-Inflammatory and Smooth Muscle Relaxant Activities of the Pyrrolo[3,4-*d*]Pyridazinone Derivatives: Possible Mechanisms of Action. *Pharmacology Biochemistry and Behavior* 2015;133:99–110; doi: 10.1016/j.pbb.2015.03.019.
- Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, i wsp. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *International Journal of Surgery* 2010;8(5):336–341; doi: 10.1016/j.ijssu.2010.02.007.
- Moss AC. The Meaning of Low-Grade Inflammation in Clinically Quiescent Inflammatory Bowel Disease. *Curr Opin Gastroenterol* 2014;30(4):365–369; doi: 10.1097/MOG.0000000000000082.
- Napolitani G, Acosta-Rodriguez EV, Lanzavecchia A, i wsp. Prostaglandin E2 Enhances Th17 Responses via Modulation of IL-17 and IFN- γ Production by Memory CD4⁺ T Cells. *Eur J Immunol* 2009;39(5):1301–1312; doi: 10.1002/eji.200838969.
- Nathan C and Ding A. Nonresolving Inflammation. *Cell* 2010;140(6):871–882; doi: 10.1016/j.cell.2010.02.029.
- Othman A, Sekheri M and Filep JG. Roles of Neutrophil Granule Proteins in Orchestrating Inflammation and Immunity. *The FEBS Journal* 2022;289(14):3932–3953; doi: 10.1111/febs.15803.
- Park S, Kim J, Chun J, i wsp. Patients with Inflammatory Bowel Disease Are at an Increased Risk of Parkinson's Disease: A South Korean Nationwide Population-Based Study. *JCM* 2019;8(8):1191; doi: 10.3390/jcm8081191.
- Patel DD and Kuchroo VK. Th17 Cell Pathway in Human Immunity: Lessons from Genetics and Therapeutic Interventions. *Immunity* 2015;43(6):1040–1051; doi: 10.1016/j.immuni.2015.12.003.
- Potytrak K, Wiatrak B, Krzyzak E, i wsp. Effect of Pyrrolo[3,4-*d*]Pyridazinone Derivatives in Neuroinflammation Induced by Preincubation with Lipopolysaccharide or Coculturing with Microglia-like Cells. *Biomedicine & Pharmacotherapy* 2021;141:111878; doi: 10.1016/j.biopha.2021.111878.
- Rezaee-Asl M, Sabour M, Nikoui V, i wsp. The Study of Analgesic Effects of *Leonurus Cardiaca* L. in Mice by Formalin, Tail Flick and Hot Plate Tests. *Int Sch Res Notices* 2014;2014:687697; doi: 10.1155/2014/687697.
- Seyedian SS, Nokhostin F and Malamir MD. A Review of the Diagnosis, Prevention, and Treatment Methods of Inflammatory Bowel Disease. *J Med Life* 2019;12(2):113–122; doi: 10.25122/jml-2018-0075.
- Silva I, Pinto R and Mateus V. Preclinical Study in Vivo for New Pharmacological Approaches in Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review of Chronic Model of TNBS-Induced Colitis. *J Clin Med* 2019;8(10):1574; doi: 10.3390/jcm8101574.
- Sozański T, Kucharska AZ, Rapak A, i wsp. Iridoid–Loganic Acid versus Anthocyanins from the *Cornus Mas* Fruits (Cornelian Cherry): Common and Different Effects on Diet-Induced Atherosclerosis, PPARs Expression and Inflammation. *Atherosclerosis* 2016;254:151–160; doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2016.10.001.
- Sozański T, Kucharska AZ, Wiśniewski J, i wsp. The Iridoid Loganic Acid and Anthocyanins from the Cornelian Cherry (*Cornus Mas* L.) Fruit Increase the Plasma l-Arginine/ADMA Ratio and Decrease Levels of ADMA in Rabbits Fed a High-Cholesterol Diet. *Phytomedicine* 2019;52:1–11; doi: 10.1016/j.phymed.2018.09.175.
- Sutton SS, Magagnoli J, Cummings T, i wsp. Association between Thiopurine Medication Exposure and Alzheimer's Disease among a Cohort of Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Alzheimer's & Dementia: Translational Research & Clinical Interventions* 2019;5(1):809–813; doi: 10.1016/j.trci.2019.10.002.
- Szandruk M, Merwid-Ląd A and Szeląg A. The Impact of Mangiferin from *Belamcanda Chinensis* on Experimental Colitis in Rats. *Inflammopharmacology* 2018;26(2):571–581; doi: 10.1007/s10787-017-0337-0.

- Szczukowski Ł, Redzicka A, Wiatrak B, i wsp. Design, Synthesis, Biological Evaluation and in Silico Studies of Novel Pyrrolo[3,4-*d*]Pyridazinone Derivatives Withpromising Anti-Inflammatory and Antioxidant Activity. *Bioorg Chem* 2020;102:104035; doi: 10.1016/j.bioorg.2020.104035.
- Turner PV, Brabb T, Pekow C, i wsp. Administration of Substances to Laboratory Animals: Routes of Administration and Factors to Consider. *J Am Assoc Lab Anim Sci* 2011;50(5):600–613.
- Veber DF, Johnson SR, Cheng H-Y, i wsp. Molecular Properties That Influence the Oral Bioavailability of Drug Candidates. *J Med Chem* 2002;45(12):2615–2623; doi: 10.1021/jm020017n.
- von Hippel PT. The Heterogeneity Statistic I2 Can Be Biased in Small Meta-Analyses. *BMC Med Res Methodol* 2015;15(1):35; doi: 10.1186/s12874-015-0024-z.
- Wakulik K, Wiatrak B, Szczukowski Ł, i wsp. Effect of Novel Pyrrolo[3,4-*d*]Pyridazinone Derivatives on Lipopolysaccharide-Induced Neuroinflammation. *IJMS* 2020;21(7):2575; doi: 10.3390/ijms21072575.
- Wang D, Zhang X and Du H. Inflammatory Bowel Disease: A Potential Pathogenic Factor of Alzheimer's Disease. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 2022;119:110610; doi: 10.1016/j.pnpbp.2022.110610.
- Westfall S, Lomis N, Kahouli I, i wsp. Microbiome, Probiotics and Neurodegenerative Diseases: Deciphering the Gut Brain Axis. *Cell Mol Life Sci* 2017;74(20):3769–3787; doi: 10.1007/s00018-017-2550-9.
- Yan J-B, Luo M-M, Chen Z-Y, i wsp. The Function and Role of the Th17/Treg Cell Balance in Inflammatory Bowel Disease. *J Immunol Res* 2020;2020:8813558; doi: 10.1155/2020/8813558.
- Yao J. Effect of Resveratrol on Treg/Th17 Signaling and Ulcerative Colitis Treatment in Mice. *WJG* 2015;21(21):6572; doi: 10.3748/wjg.v21.i21.6572.
- Zagórowicz E, Walkiewicz D, Kucha P, i wsp. Nationwide Data on Epidemiology of Inflammatory Bowel Disease in Poland between 2009 and 2020. *Pol Arch Intern Med* 2022;132(5):16194; doi: 10.20452/pamw.16194.
- Zhang H, Chen Y, Wang Z, i wsp. Implications of Gut Microbiota in Neurodegenerative Diseases. *Frontiers in Immunology* 2022;13.
- Zhao J, Lu Q, Liu Y, i wsp. Th17 Cells in Inflammatory Bowel Disease: Cytokines, Plasticity, and Therapies. *J Immunol Res* 2021;2021:8816041; doi: 10.1155/2021/8816041.
- Zheng T, Wang X, Chen Z, i wsp. Efficacy of Adjuvant Curcumin Therapy in Ulcerative Colitis: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2020;35(5):722–729; doi: 10.1111/jgh.14911.

5. Informacja o wykazywaniu się istotną aktywnością naukową albo artystyczną realizowaną w więcej niż jednej uczelni, instytucji naukowej lub instytucji kultury, w szczególności zagranicznej

5.1. Analiza bibliometryczna całości dorobku

Rodzaj publikacji	Liczba prac	Impact Factor (IF)	Liczba punktów MNiSW/MEiN
<u>Dorobek naukowy przed uzyskaniem stopnia doktora</u>			
Oryginalny artykuł naukowy	3	4,349	55,0
Artykuł przeglądowy	4 (w tym w 3 jako drugi autor)	0,077	42,0
Rozdział w monografii naukowej	3 (w tym w 1 jako pierwszy autor, w 2 jako drugi autor)	-	4,0
Prezentacje ustne na konferencjach	1 (jako pierwszy autor)	-	-
Prezentacje w formie plakatu na konferencjach	19 (w tym w 4 jako pierwszy autor)	-	-
<u>Dorobek naukowy po uzyskaniu stopnia doktora</u>			
Oryginalny artykuł naukowy	20 (w tym w 7 jako pierwszy autor, w 1 jako drugi autor, a w 9 jako autor korespondencyjny)	94,110	2120,0
Rozdział w monografii naukowej	1 (jako jedyny autor)	-	5,0
Prezentacje ustne na konferencjach	1 (jako jedyny autor)	-	-
Prezentacje w formie plakatu na konferencjach	7 (w tym w 3 jako pierwszy autor, a w 1 jako drugi autor)	-	-
<u>Całkowity dorobek naukowy (zawierający prace ujęte w cyklu)</u>			
Sumaryczny Impact Factor (IF): 98,536			
Sumaryczna liczba punktów MNiSW/MEiN: 2226 pkt.			
<u>Całkowity dorobek naukowy (bez prac ujętych w cyklu)</u>			
Sumaryczny Impact Factor (IF): 70,266			
Sumaryczna liczba punktów MNiSW/MEiN: 1566 pkt.			
Liczba cytowań (z dn. 19.05.2023) wg bazy Web of Science⁴: 141, bez autocytowań: 126			
h-index: 7			

⁴ z uwagi na zmianę nazwiska i błąd drukarski w jednej publikacji przeszukiwanie bazy danych Web of Science odbywało się wg algorytmu „szandruk m* OR szandruk-bender m* OR sznadruk-bender m*”

5.2. Omówienie pozostałych osiągnięć naukowo-badawczych nie wchodzących w skład cyklu habilitacyjnego

5.2.1. Działalność naukowo-badawcza przed uzyskaniem stopnia naukowego doktora

Studia na kierunku farmacja Wydziału Farmaceutycznego Akademii Medycznej im. Piastów Śląskich we Wrocławiu¹ ukończyłam w 2008 roku, otrzymując wyróżnienie dla najlepszego studenta oraz wyróżnienie za najlepszą pracę magisterską. Swoją działalność naukowo-badawczą rozpoczęłam pod koniec IV roku studiów podczas realizacji badań do pracy magisterskiej pt.: „Ochronne działanie roślin leczniczych z rodziny *Rosaceae* przed oksydacyjną degradacją związków organicznych” wykonanej w Katedrze i Zakładzie Biologii i Botaniki Farmaceutycznej³ Akademii Medycznej im. Piastów Śląskich¹ pod kierunkiem promotora dr. Adama Matkowskiego². Wyniki uzyskane w trakcie realizacji badań do pracy magisterskiej skierowały moją uwagę na aktywność farmakologiczną związków pochodzących z surowców roślinnych.

W 2008 r., tuż po zakończeniu studiów rozpoczęłam pracę naukową w Katedrze i Zakładzie Farmakologii Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu. Nadal w spektrum moich zainteresowań znajdowały się związki aktywne pozyskiwane z surowców roślinnych, zwłaszcza polifenole, oraz ich wpływ na organizm. Od początku aktywności naukowo-badawczej moje zainteresowania skupione były też wokół tematyki procesu zapalnego, chorób o podłożu zapalnym i autoimmunologicznym, schorzeń przewodu pokarmowego oraz ich farmakoterapii, co zaowocowało opublikowaniem 7 prac, w tym 4 publikacji przeglądowych:

- 1) Dorota Książdźyna, **Marta Szandruk**. Farmakologia kliniczna aminosalicylanów (Clinical pharmacology of aminosalicylates). *Gastroenterol Pol.* 2010, vol. 17, nr 5, s. 363-370.
- 2) Małgorzata Trocha, Anna Merwid-Ląd, Dorota Książdźyna, **Marta Szandruk**, Adam Szeląg. Impact of malnutrition on drugs' action. *Gastroenterol Pol.* 2010, vol.17, nr 1, s.11-16.
- 3) Dorota Książdźyna, **Marta Szandruk**, Anna Merwid-Ląd, Małgorzata Trocha, Adam Szeląg. Otyłość jako czynnik modyfikujący farmakokinetykę leków (Obesity as a factor modifying the pharmacokinetics of drugs). *Gastroenterol Pol.* 2010, vol.17, nr 1, s.63-71.
- 4) Dorota Książdźyna, **Marta Szandruk**, Adam Szeląg. Perspektywy leczenia zakażenia *Helicobacter pylori* (Treatment prospects of *Helicobacter pylori* infection). *Przegl Gastroenterol.* 2012, vol. 7, nr 2, s. 70-77, DOI:10.5114/pg.2012.28647

i 3 monografii:

- 1) Izabela Nawrot, **Marta Szandruk**, Alicja Nawrot, Magdalena Targońska, Jakub Hadzik, Adam Matkowski. Zawartość związków polifenolowych oraz aktywność przeciwutleniająca wybranych surowców roślinnych z rodziny różowatych z terenu Polski. W: Ziołolecznictwo, biokosmetyki i żywność funkcjonalna, (red.) Iwona Wawer, Tadeusz Trziszka, Krosno 2013, Państwowa Wyższa Szkoła Zawodowa im. Stanisława Pigonia, s. 288-302.
- 2) **Marta Szandruk**, Monika Skrzypiec-Spring, Ewa Szeląg, Adam Szeląg. Preparaty nawilżające błonę śluzową nosa i gardła. W: Strzelectwo sportowe: nowoczesne rozwiązania szkoleniowe. Zeszyt 12: praca zbiorowa, (red.) Kazimierz Kurzawski, Wrocław 2015, s. 39-43.
- 3) Monika Skrzypiec-Spring, **Marta Szandruk**, Adam Szeląg. Wykorzystywanie klimatyzowanych pomieszczeń w aspekcie przygotowań i udziału w zawodach sportowych. W: Strzelectwo sportowe: nowoczesne rozwiązania szkoleniowe. Zeszyt 12: praca zbiorowa, (red.) Kazimierz Kurzawski, Wrocław 2015, s. 45-47.

Z czasem moja aktywność badawcza zaczęła koncentrować się wokół zagadnień z zakresu farmakologii eksperymentalnej. W marcu 2010 r. odbyłam dwutygodniowy staż naukowy w Zakładzie Farmakologii Instytutu Farmakologii im. Jerzego Maja Polskiej Akademii Nauk w Krakowie pod kierownictwem prof. dr hab. Małgorzaty Filip. Pobyt ten pozwolił mi na praktyczne zapoznanie z metodyką badań behawioralnych u myszy i szczurów. Nauczyłam się technik badawczych umożliwiających ocenę aktywności przeciwdepresyjnej (model chronicznego łagodnego stresu, wymuszonego pływania, wycięcia opuszek węchowych), przeciwłkowej (model otwartego pola, podniesionego labiryntu krzyżowego, Vogel'a, jasnego/ciemnego pudełka, czterech płytek), a także technik badania funkcji poznawczych (model rozpoznawania nowego obiektu, odroczonej alternacji przestrzennej). Podczas stażu nauczyłam się także technik z zakresu immunohistochemii, mikroskopii fluorescencyjnej i pomiaru ekspresji białek.

Dzięki umiejętnościom zdobytym w trakcie stażu mogłam zaangażować się jako wykonawca w wielośrodkowy projekt badawczy finansowany z grantu Unii Europejskiej (grant nr POIG.01.03.01-00-133/08) pt.: "Innowacyjne technologie produkcji biopreparatów na bazie nowej generacji jaj (OVOCURA)" realizowany przez konsorcjum Uniwersytetu Przyrodniczego we Wrocławiu i Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu we współpracy z podmiotami gospodarczymi będącymi członkami Klastra NUTRIBIOMED. W toku realizacji projektu w Zwierzętarń Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu powstała pracownia badań behawioralnych, w której

tworzeniu brałam czynny udział wraz z dr. Wojciechem Słupskim oraz dr. Bartłomiejem Stańczykiewiczem. Jednym z założeń projektu OVOCURA było otrzymanie biopreparatu fosfolipidowego – wzbogaconych owofosfolipidów, tzw. super lecytyny, tj. fosfolipidów żółtka jaja wzbogaconych wielonienasyconymi kwasami tłuszczowymi z grupy n-3 (ang. *n-3 polyunsaturated fatty acids*, n-3 PUFA). Fosfolipidy są głównym składnikiem błon neuronalnych i odgrywają kluczową rolę w biochemii i fizjologii neuronów, a n-3 PUFA modulują aktywność różnych układów neuroprzekaźnikowych zaangażowanych w kontrolę emocji i powstanie zaburzeń lękowych (noradrenergicznego, serotoninergicznego, dopaminergicznego, GABA-ergicznego) oraz zwiększają stężenie czynnika neurotropowego pochodzenia mózgowego (ang. *brain-derived neurotrophic factor*, BDNF), który pobudza wzrost i naprawę neuronów, zwiększa ich przeżywalność i adaptację do bodźców stresowych. W oparciu o te przesłanki, celem zadania badawczego projektu OVOCURA, którego byłam wykonawcą, była ocena potencjalnej aktywności przeciwdepresyjnej i przeciwłękowej nowo otrzymanych wzbogaconych owofosfolipidów. Eksperymenty w ramach grantu wykonałam wraz z zespołem naukowym stworzonym w obrębie jednostki (Katedra i Zakład Farmakologii Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu). W pierwszej części realizowanego zadania badawczego oceniałam wraz z pozostałymi członkami zespołu wpływ diety uzupełnionej wzbogaconymi owofosfolipidami na odpowiedź typu anhedonii u szczurów w doświadczalnym modelu depresji wywołanym przewlekłym łagodnym stresem (ang. *chronic mild stress*, CMS) w porównaniu do diety uzupełnionej komercyjnym olejem rybim. W modelu przewlekłego łagodnego stresu po wielotygodniowym działaniu łagodnych bodźców stresowych, u zwierząt rozwijał się szereg zaburzeń przypominających objawy typowe dla klinicznego obrazu depresji, w tym jeden z głównych objawów depresji, anhedonia, przejawiająca się u zwierząt zmniejszonym spożyciem 1% roztworu sacharozy. Wzbogacenie diety o super lecytynę nie odwróciło anhedonii wywołanej przez CMS. W drugiej części zadania oceniałam wraz z pozostałymi członkami zespołu wpływ diety uzupełnionej wzbogaconymi owofosfolipidami na zachowania lękowe i aktywność lokomotoryczną u szczurów w standardowych modelach doświadczalnych wykorzystywanych w badaniach przedklinicznych substancji o potencjalnych właściwościach przeciwłękowych, tj. w teście konfliktu Vogel'a, podniesionego labiryntu krzyżowego i teście otwartego pola. Badane owofosfolipidy wykazały działanie przeciwłękowe, którego wyrazem było istotne wydłużenie czasu spędzonego na otwartych ramionach podniesionego labiryntu krzyżowego i zwiększenie liczby prób picia wody w teście Vogel'a w grupie eksperymentalnej w porównaniu do kontroli. Działanie przeciwłękowe było swoiste bez wpływu ogólnie uspokajającego, ponieważ

biopreparat nie hamował aktywności ruchowej szczurów w teście otwartego pola. Bardzo ważną zaletą badanych fosfolipidów jest brak istotnych działań niepożądanych, co warunkuje duże bezpieczeństwo ich stosowania w przeciwieństwie do standardowej farmakoterapii zespołów lękowych. Efektem mojego udziału jako wykonawcy zadania badawczego wieloosrodkowego unijnego projektu OVOCURA i nawiązania współpracy z Katedrą Rozwoju Funkcjonalnych Produktów Żywnościowych Uniwersytetu Przyrodniczego we Wrocławiu było opublikowanie 2 oryginalnych artykułów naukowych, z których jeden został opublikowany przed uzyskaniem stopnia doktora, a drugi tuż po:

- 1) Maria Rutkowska, Małgorzata Trocha, **Marta Szandruk**, Wojciech Słupski, Joanna Rymaszewska. Effects of supplementation with fish oil and n-3 PUFAs enriched egg yolk phospholipids on anhedonic-like response and body weight in the rat chronic mild stress model of depression. *Pharmazie* 2013, vol. 68, nr 8, s. 685-688, DOI:10.1691/ph.2013.2864
- 2) Maria Rutkowska, Wojciech Słupski, Małgorzata Trocha, **Marta Szandruk**, Joanna Rymaszewska. The anxiolytic activity of n-3 PUFAs enriched egg yolk phospholipids in rat behavioral studies. *Pharmazie* 2016, vol. 71, nr 11, s. 655-659, DOI:10.1691/ph.2016.6646

a także uzyskany i wdrożony patent, którego jestem współautorem:

- 1) Maria Rutkowska, Joanna Rymaszewska, Wojciech Słupski, **Marta Szandruk**, Małgorzata Trocha, Tadeusz Trziszka, Łukasz Bobak. Patent pt.: „Zastosowanie preparatu fosfolipidowego z żółtka jaj”, **patent nr PL-217021** z dnia 21.11.2013 r. wdrożony na podstawie umowy WOJ.NI.4211.PW.2/1-T/2016 z dnia 20.12.2016 r. (preparat Ovobiovita Initium).

Kolejnym obszarem, który już w czasie przed uzyskaniem stopnia doktora zajmował istotne miejsce w mojej pracy naukowo-badawczej był inny aspekt farmakologii tj. polekowe działania niepożądane, zarówno w kontekście mechanizmów ich powstawania, jak i poszukiwania nowych związków czynnych, które mogłyby tym działaniom zapobiegać lub łagodzić ich przebieg. Jedną z grup leków obarczoną wyjątkową toksycznością są cytostatyki, w tym cyklofosfamid, który może wywołać m.in. szereg działań niepożądanych w obrębie przewodu pokarmowego: nudności, wymioty, biegunkę, zapalenie jamy ustnej, krwotoczne zapalenie jelita grubego, ostre zapalenie trzustki, uszkodzenie wątroby z żółtaczką i zwiększeniem aktywności aminotransferaz wątrobowych. Zapobieganie toksyczności narządowej cyklofosfamidu jest szczególnie trudne, ponieważ u jej podłoża leży wiele mechanizmów, w tym aktywacja kaskady zapalnej czy nadmierne wytwarzanie reaktywnych form tlenu. W 2013 r. zaangażowałam się w prace badawcze zespołu kierowanego przez dr n. med. Annę Merwid-Ląd. Dzięki nawiązaniu współpracy z dr inż. Anną Kuźniar, prof. PRz oraz

dr hab. Marią Kopacz z Zakładu Chemii Nieorganicznej i Analitycznej Politechniki Rzeszowskiej możliwe było pozyskanie rozpuszczalnej w wodzie pochodnej flawonoidu moryny, tj. soli sodowej kwasu moryno-5'-sulfonowego (ang. *morin-5'-sulfonic acid sodium salt*, NaMSA) o postulowanej aktywności antyoksydacyjnej i przeciwzapalnej. Wraz z zespołem dr Anny Merwid-Ląd współuczestniczyłam w badaniach, których celem była ocena efektu działania moryny na parametry stresu oksydacyjnego w wątrobie szczurów poddanych działaniu cyklofosfamidu oraz wpływu NaMSA na indukowaną przez cyklofosfamid toksyczność w obrębie wątroby, trzustki i jelit u szczurów. Moryna chroniła przed niektórymi indukowanymi przez cyklofosfamid zmianami parametrów stresu oksydacyjnego, zwłaszcza przed wyczerpaniem zasobów endogennego glutationu w wątrobach szczurów. Sól sodowa kwasu moryno-5'-sulfonowego zmniejszała biegunkę i zapobiegała wystąpieniu wywołanych cyklofosfamidem zmian w przewodzie pokarmowym, zwłaszcza neoplazji jelitowej. W tym obszarze badawczym ukazały się dwie oryginalne publikacje:

- 1) Anna Merwid-Ląd, Małgorzata Trocha, Ewa Chlebda-Sieragowska, Tomasz Sozański, **Marta Szandruk**, Jan Magdalan, Dorota Książdźyna, Małgorzata Pieśniewska, Lidia Fereniec-Gołębiewska, Joanna Kwiatkowska, Adam Szeląg. The impact of morin, a natural flavonoid, on cyclophosphamide-induced changes in the oxidative stress parameters in rat livers. *Adv Clin Exp Med*. 2014, vol. 23, nr 4, s. 505-509, DOI:10.17219/acem/37213
- 2) Anna Merwid-Ląd, Dorota Książdźyna, Agnieszka Hałoń, Ewa Chlebda-Sieragowska, Małgorzata Trocha, **Marta Szandruk**, Tomasz Sozański, Jan Magdalan, Maria Kopacz, Anna Kuźniar, Dorota Nowak, Małgorzata Pieśniewska, Adam Szeląg. Impact of morin-5'-sulfonic acid sodium salt on cyclophosphamide-induced gastrointestinal toxicity in rats. *Pharmacol Rep*. 2015, vol. 67, nr 6, s. 1259-1263, DOI: 10.1016/j.pharep.2015.05.020

Farmakoterapia nieswoistych zapaleń jelit jest głównym obszarem mojej działalności naukowej. NZJ należą do chorób, które znacznie ograniczają komfort życia i zubażają wiele stref zarówno prywatnego, jak i zawodowego życia pacjentów. Dodatkowo są to choroby przewlekłe, rozpoczynające się zwykle w wieku 15-40 lat oraz wciąż nieuleczalne, które trwają (z okresami zaostrzeń i remisji) przez całe życie pacjenta. Wszystko to razem skłania do poszukiwania aktywnych cząsteczek, które mogłyby zapobiegać zaostrzeniom choroby lub chociaż łagodzić ich przebieg. Przy planowaniu kolejnych badań połączyłam dwa główne kierunki moich zainteresowań naukowych, czyli aktywność farmakologiczną polifenoli i nieswoiste zapalenia jelit i przygotowałam projekt pt.: „Ocena działania mangiferyny w modelu indukowanego kwasem trinitrobenzenosulfonowym zapalenia jelit u szczurów”, a następnie

wystąpiłam z wnioskiem o jego sfinansowanie w ramach konkursu grantowego dla młodych naukowców realizowanego przez Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu. Dzięki pozyskaniu środków finansowych z przyznanego grantu dla młodych naukowców (grant nr PbmN 139), którego byłam kierownikiem, przeprowadziłam badania nad wpływem mangiferyny – polifenolu, który wyizolowałam z kłączy *Belamcanda chinensis* – na wystąpienie zmian zapalnych w modelu eksperymentalnego zapalenia jelit u szczurów. Kłącza *Belamcanda chinensis* pozyskałam z Ogrodu Botanicznego Roślin Leczniczych Zakładu Biologii i Botaniki Farmaceutycznej Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu, a dzięki uprzejmości kierownika Katedry i Zakładu Biologii i Botaniki Farmaceutycznej³ Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu – prof. dr hab. Adama Matkowskiego – i wskazówkom dr n. farm. Doroty Woźniak z tej samej jednostki, mogłam przeprowadzić część badań (otrzymanie mangiferyny z kłączy, analiza jakościowa i ilościowa otrzymanej mangiferyny) w laboratoriach Zakładu Biologii i Botaniki Farmaceutycznej. Wykazałam, że mangiferyna łagodziła objawy wywołanego TNBS doświadczalnego zapalenia jelit u szczurów, zmniejszając wielkość uszkodzeń tkanek jelita grubego ocenianych makro- i mikroskopowo. Działanie ochronne mangiferyny na jelita w przebiegu ich uszkodzenia doświadczalnego było zależne przede wszystkim od jej działania przeciwzapalnego (zmniejszenie stężeń TNF- α , IL-17), którego ważnym uzupełnieniem było działanie antyoksydacyjne (zmniejszenie stężenia malonodialdehydu i zwiększenie aktywności dysmutazy ponadtlenkowej). Badania te stały się podstawą do przygotowania rozprawy doktorskiej pt.: „Wpływ mangiferyny na przebieg doświadczalnego zapalenia jelit u szczurów”, którą zrealizowałam pod kierunkiem promotora prof. dr hab. n. med. Adama Szeląga i promotor pomocniczej dr n. med. Anny Merwid-Ląd. Rozprawę doktorską obroniłam z wyróżnieniem 09.12.2015 r., a jej tezy opublikowałam w artykule oryginalnym:

- 1) **Marta Szandruk**, Anna Merwid-Ląd, Adam Szeląg. The impact of mangiferin from *Belamcanda chinensis* on experimental colitis in rats. *Inflammopharmacology* 2018, vol. 26, nr 2, s. 571-581, DOI:10.1007/s10787-017-0337-0

Publikacja ta została doceniona przez przyznanie wyróżnienia w konkursie towarzystwa naukowego – konkursie Zarządu Głównego Polskiego Towarzystwa Farmakologicznego na najlepszą pracę z zakresu farmakologii opublikowaną w latach 2016-2018.

5.2.2. Działalność naukowo-badawcza po uzyskaniu stopnia naukowego doktora

Po uzyskaniu stopnia doktora kontynuowałam działalność naukową w Katedrze i Zakładzie Farmakologii Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu.

Aktywność badawcza zaowocowała publikacjami oryginalnymi i doniesieniami zjazdowymi oraz nawiązaniem współpracy naukowej.

W latach po uzyskaniu stopnia doktora kontynuowałam badania w obszarze farmakoterapii NZJ, poszukując cząsteczek o potencjalnej aktywności terapeutycznej wśród związków organicznych pochodzących z surowców roślinnych, jak również otrzymanych drogą syntezy chemicznej. Moją uwagę zwróciły zwłaszcza nowo postulowane patomechanizmy choroby Leśniowskiego-Crohna i wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, a szczególnie zaburzona równowaga między limfocytami Th17 a limfocytami Treg. Przygotowałam projekt badawczy pt.: „Ocena wpływu nowych pochodnych pirolo[3,4-*d*]pirydazyny na ekspresję markerów różnicowania i funkcji limfocytów Th17 i Treg oraz białek nabłonka jelitowego w doświadczalnym zapaleniu jelit u szczurów” i wystąpiłam z wnioskiem o jego finansowanie w ramach konkursu Narodowego Centrum Nauki MINIATURA 3. W dniu 04.12.2019 r. decyzją nr DEC-2019/03/X/NZ7/01804 Narodowego Centrum Nauki uzyskałam zgodę na finansowanie tego projektu. Wyniki uzyskane w tym obszarze mojej działalności badawczej opublikowałam w artykułach ujętych w przedstawionym cyklu publikacji będącym podstawą do ubiegania się o nadanie stopnia doktora habilitowanego.

Główne kierunki badawcze poza tematyką cyklu habilitacyjnego po uzyskaniu stopnia doktora:

- **hamowanie osteoporozy pomenopauzalnej w badaniach *in vivo***

Jednym z pozajelitowych powikłań nieswoistych zapaleń jelit są zaburzenia gęstości mineralnej kości (osteopenia, osteoporoza), dlatego w trakcie wcześniejszych badań własnych nad wpływem mangiferyny na przebieg doświadczalnego zapalenia jelit moją uwagę zwróciła jej postulowana aktywność przeciwosteoporotyczna. Mangiferyna zmniejsza zależną od RANKL (ang. *receptor activator of nuclear factor kappa B ligand*) resorpcję kości i formowanie osteoklastów, a także chroni osteoblasty przed uszkodzeniami oksydacyjnymi i zwiększa ich różnicowanie. Chociaż osteoporoza może rozwinąć się jako powikłanie NZJ, to jednak najczęściej występuje na skutek niedoboru estrogenów jako osteoporoza pomenopauzalna. Osteoporoza pomenopauzalna stanowi szczególnie istotny problem kliniczny oraz socjoekonomiczny w krajach rozwiniętych, gdyż wraz z wydłużaniem się średniej czasu życia, zwiększa się liczba osób leczonych z powodu osteoporozy i jej następstw. Aby ocenić aktywność przeciwosteoporotyczną mangiferyny, podjęłam współpracę z zespołem kierowanym przez dr hab. n. med. Beatę Nowak oraz współpracę z Katedrą i Zakładem Biologii

i Botaniki Farmaceutycznej³, Zakładem Patologii Ogólnej i Doświadczalnej, Katedrą i Kliniką Endokrynologii, Diabetologii i Leczenia Izotopami Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu oraz Katedrą Epizootiologii z Kliniką Ptaków i Zwierząt Egzotycznych Uniwersytetu Przyrodniczego we Wrocławiu jako wykonawca projektu badawczego realizowanego w ramach środków statutowych Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu (projekt nr ST-808). Wspólnie z dr hab. n. med. Beatą Nowak zainicjowałam badanie, którego celem była ocena wpływu mangiferyny na wywołaną owariektomią osteopenię u szczurów. W badaniach, w których współuczestniczyłam, udało się wykazać, że mangiferyna normalizowała stężenia markerów obrotu kostnego w surowicy u szczurów po owariektomii tj. C-końcowego usieciowanego telopeptydu łańcucha alfa kolagenu typu I (ang. *C-terminated telopeptide of type I collagen*, CTX) i jonów wapnia. Prowadząc do zmniejszenia stężenia CTX w surowicy, mangiferyna wykazała właściwości antyresorpcyjne. Wywołane przez mangiferynę zwiększenie stężenia wapnia w surowicy można przypisać nie tylko jej właściwościom estrogenowym, ale także właściwościom przeciwzapalnym i przeciwutleniającym oraz korzystnemu wpływowi na błonę śluzową jelit, które wykazałam w swoim poprzednim badaniu. Mangiferyna łagodziła wywołane usunięciem jajników zmniejszenie gęstości mineralnej kości w badaniu densytometrycznym i zmiany mikroarchitektury kości w badaniu histomorfometrycznym. Wyniki te pokazują, że mangiferyna nie tylko zmniejszała stężenie markerów resorpcji, ale także sprzyjała prawidłowej mineralizacji i poprawiała zaburzoną mikroarchitekturę kości u szczurów po owariektomii. Dodatkowo hamowała indukowany niedoborem estrogenów nadmierny przyrost masy ciała. Przeprowadzone badania zaowocowały 1 publikacją oryginalną:

- 1) Beata Nowak, Agnieszka Matuszewska, **Marta Szandruk**, Adam Matkowski, Dorota Woźniak, Krzysztof Zduniak, Marta Rzeszutko, Marcin Landwójtowicz, Diana Jędrzejuk, Tomasz Piasecki, Joanna Kwiatkowska, Marek Bolanowski, Adam Szelaąg. Effect of long-term administration of mangiferin from *Belamcanda chinensis* on bone metabolism in ovariectomized rats. J Funct Food. 2018, vol. 46, s. 12-18, DOI: 10.1016/j.jff.2018.04.048

Publikacja ta została nagrodzona pierwszą nagrodą w konkursie towarzystwa naukowego – konkursie Zarządu Głównego Polskiego Towarzystwa Farmakologicznego na najlepszą pracę z zakresu farmakologii opublikowaną w latach 2016-2018.

Jest to moje **drugie osiągnięcie naukowe**, poza przedstawionym cyklem publikacji, o istotnym znaczeniu dla rozwoju nauki, mające dalszy potencjał badawczy i być może kliniczny w najbliższej przyszłości.

- **toksyczność leków na tkankę kostną w badaniach *in vivo***

Osteoporoza może występować również jako polekowe działanie niepożądane. Wiadomo, że wiele ze stosowanych leków wpływa niekorzystnie na metabolizm tkanki kostnej, zwiększając ryzyko złamań kości (np. glikokortykosteroidy, heparyna, leki przeciwpadaczkowe), ale w przypadku wielu innych leków brak jest przekonujących dowodów naukowych na ich wpływ na przebudowę tkanki kostnej. Aby sprawdzić wpływ różnych leków na tkankę kostną, współuczestniczyłam w pracach zespołu kierowanego przez dr n. med. Agnieszkę Matuszewską. W ramach tej współpracy uczestniczyłam jako wykonawca grantu dla młodych naukowców pt.: „Ocena wpływu inhibitorów pompy protonowej i antagonistów receptora histaminowego H₂ na tkankę kostną u szczurów” (grant nr Pbm n 138), a także jako wykonawca projektów badawczych realizowanych w ramach subwencji Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu (projekty nr ST.A080.17.035, SUB.A080.19.024), w których oceniony został wpływ pantoprazolu, efawirentu, tenofoviru oraz stiripentolu na tkankę kostną u szczurów. Długotrwałe przyjmowanie każdego z tych leków wywarło niekorzystny wpływ na tkankę kostną w okresie wzrostu u szczurów, o czym świadczyła zaburzona mikroarchitektura, upośledzone właściwości biomechaniczne oraz upośledzona mineralizacja tkanki kostnej. W tym obszarze badawczym ukazały się 3 publikacje oryginalne:

- 1) Agnieszka Matuszewska, Beata Nowak, Marta Rzeszutko, Krzysztof Zduniak, **Marta Szandruk**, Diana Jędrzejuk, Marcin Landwójtowicz, Marek Bolanowski, Małgorzata Pieśniewska, Joanna Kwiatkowska, Adam Szelaąg. Effects of long-term administration of pantoprazole on bone mineral density in young male rats. *Pharmacol Rep.* 2016, vol. 68, nr 5, s. 1060-1064, DOI:10.1016/j.pharep.2016.06.012
- 2) Agnieszka Matuszewska, Beata Nowak, Anna Nikodem, Diana Jędrzejuk, Danuta Szkudlarek, Krzysztof Zduniak, Jarosław Filipiak, **Marta Szandruk-Bender**, Tomasz Tomkalski, Ireneusz Ceremuga, Marek Bolanowski, Adam Szelaąg. Effects of efavirenz and tenofovir on bone tissue in Wistar rats. *Adv Clin Exp Med.* 2020, vol. 29, nr 11, s. 1265-1275, [W tekście błędnie Marta Sznadruk-Bender], DOI:10.17219/acem/127684
- 3) Agnieszka Matuszewska, Beata Nowak, Anna Nikodem, Anna Merwid-Ląd, Benita Wiatrak, Tomasz Tomkalski, Diana Jędrzejuk, Ewa Szelaąg, Tomasz Sozański, Maciej Danielewski, Paulina Jawień, Ireneusz Ceremuga, **Marta Szandruk-Bender**, Marek Bolanowski, Jarosław Filipiak, Adam Szelaąg. Antiepileptic stiripentol may influence bones. *Int J Mol Sci.* 2021, vol. 22, nr 13, art.7162 [15 s.], DOI:10.3390/ijms22137162

- **zapobieganie toksyczności cyklofosfamidu na układ moczowo-płciowy w badaniach *in vivo***

Po uzyskaniu stopnia doktora kontynuowałam prace badawcze w zakresie toksyczności cyklofosfamidu – cytostatyku z grupy oksazofosforyn o działaniu alkilującym, wciąż stosowanym w chemioterapii przewlekłych białaczek, chłoniaka Hodgkina, chłoniaków nieziarniczych, raka piersi i raka płuc u dorosłych oraz mięsaków u dzieci oraz w niektórych zagrażających życiu chorobach autoimmunologicznych, np. w toczeniu rumieniowatym. Oprócz mielotoksyczności typowej dla wielu cytostatyków, cyklofosfamid może też powodować istotne działania niepożądane w drogach moczowych i nerkach takie jak krwotoczne zapalenie pęcherza moczowego, odmiedniczkowe zapalenie nerek, uszkodzenie kanalików nerkowych. Może też wywierać niekorzystny wpływ na męski układ rozrodczy, powodując zaburzenia spermatogenezy z oligo- i azoospermią, atrofią jąder a niekiedy bezpłodność. W zapobieganiu zagrażającemu życiu krwotocznemu zapaleniu pęcherza moczowego stosuje się mesnę, chociaż jej skuteczność w tym wskazaniu jest ostatnio mocno dyskutowana i poddawana w wątpliwość. Znacznie mniej wiadomo na temat profilaktyki uszkodzeń nerek czy układu rozrodczego. W związku z tym nadal istnieje duża potrzeba poszukiwania substancji, które mogłyby zmniejszać toksyczność tkankową wywoływaną przez cyklofosfamid i być stosowane zamiast lub jako uzupełnienie standardowych schematów profilaktyki, zmniejszając w ten sposób śmiertelność z powodu powikłań terapii przeciwnowotworowej i poprawiając jakość życia pacjentów. Ze względu na wieloczynnikowy mechanizm toksyczności narządowej cyklofosfamidu obejmujący nie tylko powstawanie jego toksycznego metabolitu akroleiny, obecnie badania koncentrują się na substancjach hamujących proces zapalny i nadmierną aktywację stresu oksydacyjnego. Sól sodowa kwasu moryno-5'-sulfonowego (NaMSA) i karwedilol to substancje z udowodnioną już aktywnością przeciwzapalną i antyoksydacyjną. Zaangażowałam się w prace badawcze kierowane przez dr n. med. Annę Merwid-Ląd i prowadzone we współpracy z Zakładem Chemii Nieorganicznej i Analitycznej Politechniki Rzeszowskiej oraz Zakładem Patologii Klinicznej i Zakładem Patologii Ogólnej i Doświadczalnej Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu i współuczestniczyłam w badaniu oceniającym wpływ NaMSA na wywołane cyklofosfamidem zmiany w układzie moczowo-płciowym u szczurów. W toku przeprowadzonych badań udało się wykazać, że NaMSA zapobiegała zmianom morfologicznym wywołanym cyklofosfamidem w układzie rozrodczym samców szczurów (nieregularne i zmniejszone kanaliki nasienne, zmniejszona liczba plemników w świetle kanalików nasiennych) oraz w pęcherzach moczowych szczurów obu płci

(krwotok, obrzęk, owrzodzenia, nadżerki). Współuczestniczyłam również w badaniach nad wpływem karwedilolu na urotoksyczność wywołaną cyklofosfamidem u szczurów. Karwedilol nie przeciwdziałał uszkodzeniu pęcherza moczowego, ale przywrócił czynność nerek oraz regulował parametry stresu oksydacyjnego i mediatory stanu zapalnego w nerkach szczurów. Aktywność naukowa w tym obszarze zaowocowała 2 publikacjami oryginalnymi:

- 1) Anna Merwid-Ląd, Dorota Książczyńska, Agnieszka Hałoń, Danuta Szkudlarek, Małgorzata Trocha, **Marta Szandruk-Bender**, Agnieszka Matuszewska, Beata Nowak, Tomasz Sozański, Anna Kuźniar, Adam Szeląg. Morin-5'-sulfonic acid sodium salt (NaMSA) attenuates cyclophosphamide-induced histological changes in genitourinary tract in rats - short report. *Pharmaceuticals* 2021, vol. 14, nr 3, art.192 [11 s.], DOI:10.3390/ph14030192
- 2) Anna Merwid-Ląd, Piotr Ziółkowski, **Marta Szandruk-Bender**, Agnieszka Matuszewska, Adam Szeląg, Małgorzata Trocha. Effect of a low dose of carvedilol on cyclophosphamide-induced urinary toxicity in rats - a comparison with mesna. *Pharmaceuticals* 2021, vol. 14, nr 12, art.1237 [23 s.], DOI:10.3390/ph14121237

- **hamowanie procesu zapalnego i stymulowanie procesów naprawczych OUN w badaniach *in vitro***

W 2020 r. odbyłam kolejny, 5-tygodniowy staż naukowy w Katedrze Biostruktury i Fizjologii Zwierząt Uniwersytetu Przyrodniczego we Wrocławiu pod kierownictwem prof. dr hab. Macieja Janeczka. Odbycie stażu zaowocowało praktycznym zapoznaniem się z techniką badań na hodowlach komórkowych *in vitro*. Ponadto podczas stażu rozpoczęłam badania w nowej tematyce (stymulowanie procesów naprawczych ośrodkowego układu nerwowego w badaniach *in vitro*) i mogłam uczestniczyć w wielośrodkowym projekcie badawczym realizowanym przez Katedrę Biostruktury i Fizjologii Zwierząt Uniwersytetu Przyrodniczego we Wrocławiu, Instytut Niskich Temperatur i Badań Strukturalnych im. Włodzimierza Trzebiatowskiego Polskiej Akademii Nauk we Wrocławiu oraz Katedrę i Zakład Stomatologii Dziecięcej i Stomatologii Przedklinicznej i Katedrę i Zakład Farmakologii Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu. Projekt ten miał na celu ocenę wpływu nowo otrzymanego nanohydrokysapptytu domieszkowanego litem lub litem i europem na indukcję procesów naprawczych po mechanicznym uszkodzeniu w hodowlach komórek SH-SY5Y i PC12 po ich uprzednim odpowiednim zróżnicowaniu do fenotypu neuronopodobnego. Nanohydrokysapptyt domieszkowany litem oraz litem i europem wykazał działanie neuroregeneracyjne, co wyrażało się zwiększeniem aktywności mitochondrialnej i zwiększeniem długości neurytów w komórkach, w których wcześniej wywołano uszkodzenia

mechaniczne. Zmniejszał też poziom reaktywnych form tlenu w teście DCF-DA oraz tlenu azotu w teście Griessa. Oprócz zapoznania się z techniką badań *in vitro* na hodowlach komórkowych i nawiązanej współpracy efektem stażu była też publikacja oryginalna:

- 1) Benita Wiatrak, Paulina Sobierajska, **Marta Szandruk-Bender**, Paulina Jawień, Maciej Janeczek, Maciej Dobrzyński, Patrycja Pistor, Adam Szeląg, Rafał J. Wigłusz. Nanohydroxyapatite as a biomaterial for peripheral nerve regeneration after mechanical damage - *in vitro* study. *Int J Mol Sci.* 2021, vol. 22, nr 9, art.4454 [16 s.], DOI:10.3390/ijms22094454

Obecnie coraz bardziej podkreśla się rolę stanu zapalnego jako czynnika leżącego u podłoża chorób neurodegeneracyjnych, w tym choroby Alzheimera. Przewlekła i nadmierna aktywacja komórek mikrogleju oraz astrocytów w odpowiedzi m.in. na czynniki zakaźne, czynniki stresowe, urazy czy choroby skutkuje neurozapaleniem, które prowadzi do uszkodzenia neuronów i dysfunkcji poznawczych. Zwalczanie neurozapalenia może stać się potencjalną strategią terapeutyczną lub zapobiegawczą w chorobie Alzheimera, która jak dotąd pozostaje nieuleczalna. Zaciekawiona tematem udziału procesu zapalnego w patomechanizmie choroby Alzheimera, w 2019 r. nawiązałam współpracę z dr n. farm. Benitą Wiatrak z Katedry i Zakładu Podstaw Nauk Medycznych Wydziału Farmaceutycznego Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu⁵. Dzięki tej współpracy mogłam współuczestniczyć w pracach oceniających wpływ nowych związków, w tym pochodnych pirolo[3,4-*d*]pyridazonu i 1,2-tiazyny na komórki PC12 i SH-SY5Y zróżnicowane do fenotypu neuronopodobnego w modelu neurozapalenia *in vitro* symulowanym preinkubacją z bakteryjnym lipopolisacharydem lub supernatantem z hodowli komórkowej mikrogleju THP-1. Badane związki wykazały działanie neuroregeneracyjne, które można przypisać ich działaniu hamującemu aktywność cyklooksygenaz i zmniejszeniu stresu oksydacyjnego i nitrozacyjnego. Dotychczas w tym obszarze badawczym ukazały się 3 publikacje oryginalne:

- 1) Karolina Wakulik, Benita Wiatrak, Łukasz Szczukowski, Dorota Bodetko, **Marta Szandruk-Bender**, Agnieszka Dobosz, Piotr Świątek, Kazimierz Gąsiorowski. Effect of novel pyrrolo[3,4-*d*]pyridazinone derivatives on lipopolysaccharide-induced neuroinflammation. *Int J Mol Sci.* 2020, vol. 21, nr 7, art.2575 [16 s.], DOI:10.3390/ijms21072575
- 2) Benita Wiatrak, Edward Krzyżak, Berenika Szczęśniak-Sięga, **Marta Szandruk-Bender**, Adam Szeląg, Beata Nowak. Effect of tricyclic 1,2-thiazine derivatives in neuroinflammation induced by preincubation with lipopolysaccharide or coculturing with microglia-like cells. *Pharmacol Rep.* 2022, vol. 74, s. 890-908, DOI:10.1007/s43440-022-00414-8

⁵ obecnie z Katedry i Zakładu Farmakologii Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

- 3) Patrycja Grosman-Dziewiszek, Benita Wiatrak, Wojciech Dziewiszek, Paulina Jawień, Remigiusz Mydlikowski, Romuald Bolejko, **Marta Szandruk-Bender**, Ewa Karuga-Kuźniewska, Adam Szelaąg. Influence of 40 Hz and 100 Hz vibration on SH-SY5Y cells growth and differentiation - a preliminary study. *Molecules* 2022, vol. 27, nr 10, art.3337 [18 s.], DOI:10.3390/molecules27103337

- **wpływ pandemii COVID-19 na przyjmowanie suplementów diety i leków bez recepty**

Stosowanie suplementów diety i leków wydawanych bez recepty (ang. *over the counter*, OTC) rośnie z roku na rok. W trakcie pandemii ich stosowanie zwiększyło się, a najczęstszym powodem przyjmowania suplementów diety i leków OTC w tym czasie była chęć poprawy odporności, utrzymania dobrego samopoczucia i poprawy ogólnego stanu zdrowia. Pandemia COVID-19 wpłynęła na codzienne życie ludzi na całym świecie. Samoizolacja, brak kontaktu z rówieśnikami, niemożność pojechania do domu rodzinnego, dystans społeczny, utrudniony dostęp do lekarzy i wreszcie zamknięcie uniwersytetów i nauka online to czynniki, które sprawiły, że dla studentów był to wyjątkowo trudny czas. Jako farmakologa zainteresował mnie temat wpływu tej niecodziennej sytuacji na przyjmowanie suplementów diety i leków OTC przez studentów. Wraz z dr Anną Merwid-Ląd byłam inicjatorem i pomysłodawcą badania ankietowego. Zaplanowałyśmy i opracowałyśmy ankietę, przeprowadzając ją wraz ze studentką z Koła Naukowego, którego byłam opiekunem. Celem ankiety była ocena przyjmowania suplementów diety i leków OTC (ze szczególnym uwzględnieniem preparatów łagodzących objawy lęku, stresu, depresji oraz problemy ze snem) przez studentów Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu w roku akademickim 2020/2021. Badanie ankietowe miało też ocenić, czy pandemia zmieniła schemat przyjmowania suplementów diety i leków OTC łagodzących objawy lęku, stresu, depresji oraz problemy ze snem, a także ocenić poziom samooceny stresu i samooceny wiedzy na temat suplementów diety wśród tych studentów. Wyniki pracy pokazały, że 70% respondentów zadeklarowało przyjmowanie jakiegokolwiek suplementu diety lub leku OTC, a stres i problemy ze snem były najczęstszymi powodami ich użycia. 72% respondentów oceniło swój poziom stresu jako duży. Ponad 30% badanych przyjmowało suplementy diety lub leki OTC łagodzące objawy stresu, niepokoju, depresji czy problemy ze snem, ale nie wykazaliśmy specyficznego wpływu pandemii na częstotliwość lub schemat ich przyjmowania. Większość studentów oceniła swój poziom wiedzy na temat suplementów diety jako średni do dużego, ale zdaniem 50% studentów ostatniego roku powinni oni dowiedzieć się więcej o suplementach

diety w trakcie studiów. Uzyskane wyniki mogą być pomocne w podjęciu określonych działań profilaktycznych czy edukacyjnych w uczelni. Wyniki badania zaprezentowaliśmy na łamach poniższej publikacji:

- 1) Anna Merwid-Ląd, **Marta Szandruk-Bender**, Agnieszka Matuszewska, Małgorzata Trocha, Beata Nowak, Marie Oster, Adam Szelaąg. Factors that influence the use of dietary supplements among the students of Wrocław Medical University in Poland during the COVID-19 pandemic. *Int J Environ Res Public Health* 2022, vol. 19, nr 12, art.7485 [23 s.], DOI:10.3390/ijerph19127485

5.3. Udział w projektach badawczych

Byłam kierownikiem lub członkiem zespołu w 10 projektach badawczych realizowanych zarówno ze środków zewnętrznych, jak i w ramach badań własnych uczelni:

- **2009-2013 – wykonawca grantu naukowego Unii Europejskiej** pt.: „Innowacyjne technologie produkcji biopreparatów na bazie nowej generacji jaj (OVOCURA)”, grant nr POIG.01.03.01-00-133/08;
- **2014-2016 – kierownik** projektu badawczego dla młodych naukowców pt.: „Ocena działania mangiferyny w modelu indukowanego kwasem trinitrobenzenosulfonowym zapalenia jelit u szczurów”, grant nr Pbm1 139 przyznany przez Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu;
- **2014-2016 – wykonawca** projektu badawczego dla młodych naukowców pt.: „Ocena wpływu inhibitorów pompy protonowej i antagonistów receptora histaminowego H₂ na tkankę kostną u szczurów”, grant nr Pbm1 138 przyznany przez Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu;
- **2014-2016 – wykonawca** projektu badawczego pt.: „Wpływ aktywacji receptorów jądrowych na metabolizm kostny i właściwości biomechaniczne tkanki kostnej” realizowanego w ramach działalności statutowej Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu, projekt nr ST-808;
- **2017-2018 – wykonawca** projektu badawczego pt.: „Badania farmakologiczne wybranych substancji pochodzenia naturalnego oraz leków w modelach z wykorzystaniem zwierząt laboratoryjnych oraz u wybranych pacjentów, ocena ich wpływu na gospodarkę lipidową, układ kostny i reakcje zapalne” realizowanego w ramach działalności statutowej Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu, projekt nr ST.A080.17.035;

- **2019-2020 – wykonawca** projektu badawczego pt.: „Ocena wpływu leków i substancji pochodzenia naturalnego na metabolizm kostny, czynność gruczołów wydzielania wewnętrznego ze szczególnym uwzględnieniem gonad, na zaburzenia lipidowe oraz funkcję wątroby i nerek u zwierząt laboratoryjnych i pacjentów z zaburzeniami metabolicznymi” realizowanego w ramach subwencji Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu, projekt nr SUB.A080.19.024;
- **2020 – kierownik grantu naukowego NCN** pt.: „Ocena wpływu nowych pochodnych pirolo[3,4-*d*]pirydazyny na ekspresję markerów różnicowania i funkcji limfocytów Th17 i Treg oraz białek nabłonka jelitowego w doświadczalnym zapaleniu jelit u szczurów” w ramach konkursu MINIATURA 3, grant nr DEC-2019/03/X/NZ7/01804;
- **2021 – wykonawca** projektu badawczego pt.: „Wpływ wybranych substancji ekstraktu Chelidonium majus oraz nowych pochodnych 1,1-piperazyny na przebieg reakcji zapalnej i jakość nasienia szczurów” realizowanego w ramach subwencji Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu, projekt nr SUB.A080.21.021;
- **2022 – kierownik** projektu badawczego pt.: “Badania działań wybranych związków na metabolizm i/lub funkcję narządów u ludzi i/lub zwierząt i/lub *in vitro*” realizowanego w ramach subwencji Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu, projekt nr SUBZ.A080.22.076.;
- **2023 – wykonawca** projektu badawczego pt.: “Badania działania wybranych związków na metabolizm i/lub czynności narządów u ludzi zdrowych i chorych i/lub zwierząt i/lub *in vitro*” realizowanego w ramach subwencji Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu, projekt nr SUBZ.A080.23.066.

5.4. Współpraca naukowa

W ramach swojej działalności naukowo-badawczej współpracowałam i współpracuję z badaczami z wielu jednostek naukowych, zarówno w obrębie uczelni macierzystej, innych uczelni we Wrocławiu, jak i uczelni w Polsce. Wynikiem nawiązanych współprac jest zwiększenie potencjału badawczego i poszerzenie prowadzonych przeze mnie badań naukowych o techniki, które nie byłyby możliwe przy pracy wyłącznie w macierzystej jednostce.

Współpraca z krajowymi jednostkami naukowymi

- **Arboretum i Zakład Fizjografii w Bolestraszcach**

Dzięki współpracy z dr. hab. Narcyzem Pióreckim, prof. UR udało się pozyskać owoce derenia właściwego. Efektem współpracy są 3 publikacje oryginalne oraz 2 doniesienia zjazdowe na konferencjach międzynarodowych.

- **Katedra Technologii Owoców, Warzyw i Nutraceutyków Roślinnych Uniwersytetu Przyrodniczego we Wrocławiu**

Współpraca z prof. dr hab. Alicją Kucharską umożliwiła przygotowanie i analizę fitochemiczną wyciągu irydoidowo-polifenolowego z owoców derenia właściwego oraz wyizolowanie kwasu loganowego. Efektem współpracy są 3 publikacje oryginalne oraz 2 doniesienia zjazdowe na konferencjach międzynarodowych.

- **Katedra Patologii Uniwersytetu Przyrodniczego we Wrocławiu**

Współpraca z dr. hab. n. wet. Stanisławem Dzimira, prof. UPWr umożliwiła poszerzenie badań nad aktywnością farmakologiczną wyciągu irydoidowo-polifenolowego z owoców derenia właściwego, kwasu loganowego i 1,3,4-oksadiazolowych pochodnych pirolo[3,4-*d*]pirydazynonu o ocenę histopatologiczną materiału tkankowego pobranego od szczurów. Wynikiem współpracy są 4 publikacje oryginalne. Aktualnie kontynuujemy współpracę w projekcie oceniającym wpływ nowych pochodnych oksymowych wybranych flawonoidów na integralność bariery śluzówkowo-nabłonkowej jelit w modelu doświadczalnego zapalenia jelit.

- **Katedra Epizootologii z Kliniką Ptaków i Zwierząt Egzotycznych Uniwersytetu Przyrodniczego we Wrocławiu**

Dzięki współpracy z dr. n. wet. Tomaszem Piaseckim możliwe było wykonanie większej ilości złożonych procedur medycznych w badaniach *in vivo*, w tym owarietomii u szczurów. Efektem tej współpracy jest 1 publikacja oryginalna i 3 doniesienia zjazdowe na konferencjach międzynarodowych.

- **Katedra Rozwoju Funkcjonalnych Produktów Żywnościowych Uniwersytetu Przyrodniczego we Wrocławiu**

Współpraca z dr. Łukaszem Bobak umożliwiła opracowanie formułacji biopreparatu fosfolipidowego odpowiedniej do stosowania w badaniach u szczurów podczas realizacji projektu OVOCURA. Efektem tej współpracy jest uzyskany patent.

- **Katedra Biostruktury i Fizjologii Zwierząt Uniwersytetu Przyrodniczego we Wrocławiu**

Współpraca z prof. dr hab. Maciejem Janeczkiem umożliwiła realizację interdyscyplinarnych badań oceniających potencjalne właściwości neuroregeneracyjne nanohydroksypatyty domieszkowanego litem lub litem i europem. Efektem współpracy jest 1 publikacja oryginalna.

- **Instytut Niskich Temperatur i Badań Strukturalnych im. Włodzimierza Trzebiatowskiego Polskiej Akademii Nauk We Wrocławiu**

Współpraca z prof. dr hab. Rafałem Wigłusz oraz dr Pauliną Sobierajską umożliwiła realizację interdyscyplinarnych badań oceniających potencjalne właściwości neuroregeneracyjne nanohydroksypatyty domieszkowanego litem lub litem i europem. Efektem współpracy jest 1 publikacja oryginalna.

- **Zakład Chemii Nieorganicznej i Analitycznej Politechniki Rzeszowskiej**

Współpraca z dr inż. Anną Kuźniar, prof. PRz oraz dr hab. Marią Kopacz umożliwiła pozyskanie nowej, rozpuszczalnej w wodzie pochodnej badanego wcześniej flawonoidu moryny. W wyniku współpracy powstały 2 prace oryginalne, 4 doniesienia zjazdowe na konferencjach międzynarodowych i 2 doniesienia zjazdowe na konferencjach krajowych.

Współpraca międzywydziałowa w ramach jednostek Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

- **Katedra i Zakład Chemii Leków Wydziału Farmaceutycznego Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu**

Współpraca z dr. hab. Piotrem Świątkiem, prof. UMW oraz dr. Łukaszem Szczukowskim pozwoliła stworzyć interdyscyplinarny zespół. Dzięki tej współpracy mogłam zaplanować i przeprowadzić badania aktywności farmakologicznej nowo otrzymanych w Katedrze i Zakładzie Chemii Leków 1,3,4-oksadiazolowych pochodnych pirolo[3,4-*d*]pirydazynonu. Efektem współpracy są 4 publikacje oryginalne oraz 1 doniesienie zjazdowe na konferencji międzynarodowej. Aktualnie kontynuujemy współpracę dotyczącą badań nad drobnocząsteczkowymi inhibitorami JAK/STAT.

- **Katedra i Zakład Biotechnologii Farmaceutycznej (wcześniej Katedra i Zakład Biologii i Botaniki Farmaceutycznej) Wydziału Farmaceutycznego Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu**

Badania prowadzone w ramach pracy magisterskiej zaowocowały wieloletnią współpracą z prof. dr hab. Adamem Matkowskim. W ramach tej współpracy poszerzyłam swój warsztat badawczy o umiejętność wyizolowania z kłaczy *Belamcanda chinensis* mangiferyny, której aktywność oceniałam potem w różnych modelach *in vivo*. Aktualnie współpraca z tą jednostką została poszerzona o badania prowadzone wspólnie z dr hab. Sylwią Zielińską dotyczące oceny potencjalnej aktywności przeciwbólowej i przeciwzapalnej frakcji bogatej w sangwinarynę i chelerytrynę wyizolowanej z *Coptis chinensis*.

Współpraca międzyzakładowa w ramach Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

- **Katedra i Zakład Mikrobiologii Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu**

Współpraca z prof. dr hab. Beatą Sobieszczańską i dr Anną Duda-Madej umożliwiła poszerzenie badań and aktywnością farmakologiczną wyciągu z owoców derenia i kwasu loganowego o badania aktywności mikrobiologicznej. Efektem współpracy jest 1 publikacja oryginalna. Aktualnie kontynuujemy współpracę w projekcie oceniającym potencjalne właściwości przeciwzapalne oraz przeciwdrobnoustrojowe nowych pochodnych oksymowych wybranych flawonoidów w badaniach *in vitro* i *in vivo*.

- **Katedra Biochemii i Immunochemii Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu**

Dzięki współpracy z prof. dr hab. Małgorzatą Krzystek-Korpacką i dr. hab. Iwoną Bednarz-Misa, prof. UMW mogłam poszerzyć ocenę aktywności badanego wyciągu irydoidowo-polifenolowego z owoców derenia właściwego i kwasu loganowego o badanie ekspresji genów w materiale tkankowym pobranym od szczurów. Wynikiem tej współpracy są 2 publikacje oryginalne.

- **Zakład Patologii Klinicznej Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu**

Współpraca z prof. dr hab. Agnieszką Hałoń pozwoliła na poszerzenie badań nad wpływem soli sodowej kwasu moryno-5'-sulfonowego na uro- i gastrotoksyczność cyklofosfamidu o ocenę histopatologiczną materiału tkankowego pobranego w badaniach *in vivo*. Efektem współpracy są 2 publikacje oryginalne oraz 5 doniesień zjazdowych, z czego 3 na konferencjach międzynarodowych.

5.5. Aktywny udział w krajowych i międzynarodowych konferencjach naukowych

5.5.1. Aktywny udział w krajowych i międzynarodowych konferencjach naukowych przed uzyskaniem stopnia naukowego doktora

Przed uzyskaniem stopnia naukowego doktora współprzygotowałam 20 doniesień zjazdowych zaprezentowanych na konferencjach naukowych, w tym 16 doniesień na konferencjach międzynarodowych:

- 1) Maria Rutkowska, Małgorzata Trocha, Wojciech Słupski, **Marta Szandruk**, Joanna Rymaszewska. Effects of diets enriched in fish oil, egg yolk lecithin and mixture of these agents in chronic mild stress procedure in rat. W: 39th Congress of the European Association of Geriatric Psychiatry (EAGP), 11 Congresso da Associacao Portuguesa de Gerontopsiquiatria (APG) "Education and research in geriatric psychiatry". Porto, Portugal, November 2-4, 2011. Abstract book CD-ROM, s.70-71 poz.P017.
- 2) **Marta Szandruk**, Marta Jakubik, Bartłomiej Stańczykiewicz, Joanna Rymaszewska. Intake of polyunsaturated fatty acids in diet and their therapeutic value in the treatment of depression in animal studies: abstract. W: Nutraceutics, biomedical remedies and physiotherapeutic methods for prevention of civilization-related diseases Wrocław 2011, Indygo Zahir Media, s.341-342, bibliogr. 3poz, 978-83-62276-03-5.
- 3) **Marta Szandruk-Bender**, Adam Szeląg. Modele doświadczalne choroby Leśniowskiego-Crohna. V Konferencja Naukowa Dolnośląskich i Wielkopolskich Gastroenterologów, Kudowa Zdrój, 23-24.03.2012 r. Wystąpienie ustne.
- 4) Anna Merwid-Ląd, Dorota Książczyńska, Agnieszka Hałoń, Małgorzata Trocha, Ewa Chlebda, **Marta Szandruk**, Tomasz Sozański, Maria Kopacz, Anna Kuźniar, Małgorzata Pieśniewska, Adam Szeląg. Action of morin-5'-sulfonic acid sodium salt on cyclophosphamide-induced changes in liver function and structure in rats. Gut 2012 Vol.61 suppl.3 s.A343 poz.P1138, 20th United European Gastroenterology Week. Amsterdam, The Netherlands, 20-24 October 2012. Abstracts.
- 5) Dorota Książczyńska, Anna Merwid-Ląd, Agnieszka Hałoń, Małgorzata Trocha, Ewa Chlebda, **Marta Szandruk**, Tomasz Sozański, Maria Kopacz, Anna Kuźniar, Małgorzata Pieśniewska, Adam Szeląg. Action of morin-5'-sulfonic acid sodium salt on cyclophosphamide-induced symptoms and histological structure of the intestines in rats. Gut 2012 Vol.61 suppl.3 s.A335 poz.P1098, 20th United European Gastroenterology Week. Amsterdam, The Netherlands, 20-24 October 2012. Abstracts.
- 6) Anna Merwid-Ląd, Dorota Książczyńska, Agnieszka Hałoń, Małgorzata Trocha, Ewa Chlebda, **Marta Szandruk**, Tomasz Sozański, Maria Kopacz, Anna Kuźniar, Małgorzata Pieśniewska, Adam Szeląg. Wpływ soli sodowej kwasu moriny-5'-sulfonowego na indukowane

- cyklofosfamidem objawy i obraz histologiczny jelit u szczurów. *Gastroenterol.Pol.* 2012 T.19 suppl.1 s.38 poz.P11-10, XV Kongres Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii. Kraków, 4-6 października 2012 r.
- 7) Anna Merwid-Ląd, Dorota Książczyńska, Agnieszka Hałoń, Małgorzata Trocha, Ewa Chlebda, **Marta Szandruk**, Tomasz Sozański, Maria Kopacz, Anna Kuźniar, Małgorzata Pieśniewska, Adam Szeląg. Wpływ soli sodowej kwasu moryno-5'-sulfonowego na indukowane cyklofosfamidem zaburzenia budowy i czynności wątroby u szczurów. *Gastroenterol.Pol.* 2012 T.19 suppl.1 s.38 poz.P11-09, XV Kongres Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii. Kraków, 4-6 października 2012 r.
 - 8) Maria Rutkowska, Wojciech Słupski, Małgorzata Trocha, **Marta Szandruk**, Joanna Rymaszewska. Anxiolytic properties of phospholipids derived from eggs enriched in n-3 polyunsaturated fatty acids (PUFA) and its effect on locomotor activity in rat behavioral studies. *Pharmacol.Rep.* 2013 Vol.65 suppl. s.81, XVIIIth International Congress of the Polish Pharmacological Society. Kazimierz Dolny, May 23-25, 2013.
 - 9) Maria Rutkowska, Wojciech Słupski, Małgorzata Trocha, **Marta Szandruk**, Joanna Rymaszewska. Assessment of the anxiolytic activity of phospholipids derived from eggs enriched in n-3 polyunsaturated fatty acids (PUFA) in rat behavioral studies. *Pharmacol.Rep.* 2013 Vol.65 suppl.s.81-82, XVIIIth International Congress of the Polish Pharmacological Society. Kazimierz Dolny, May 23-25, 2013.
 - 10) Anna Merwid-Ląd, Małgorzata Trocha, Ewa Chlebda-Sieragowska, **Marta Szandruk**, Beata Nowak, Tomasz Sozański, Małgorzata Pieśniewska, Joanna Kwiatkowska, Adam Szeląg. Effect of carvedilol on cyclophosphamide-induced hemorrhagic cystitis in rats. *Pharmacol.Rep.* 2013 Vol.65 suppl. s.67, XVIIIth International Congress of the Polish Pharmacological Society. Kazimierz Dolny, May 23-25, 2013.
 - 11) Anna Merwid-Ląd, Małgorzata Trocha, Ewa Chlebda-Sieragowska, Tomasz Sozański, **Marta Szandruk**, Jan Magdalan, Dorota Książczyńska, Małgorzata Pieśniewska, Lidia Fereniec-Gołębiewska, Joanna Kwiatkowska, Adam Szeląg. Impact of morin on cyclophosphamide-induced changes in oxido-redox state in rat liver. [AUT.] *Pharmacol.Rep.* 2013 Vol.65 suppl. s.66, XVIIIth International Congress of the Polish Pharmacological Society. Kazimierz Dolny, May 23-25, 2013.
 - 12) Ewa Chlebda-Sieragowska, Anna Merwid-Ląd, Jan Magdalan, Małgorzata Trocha, **Marta Szandruk**, Adam Szeląg. Effect of flavonoids: quercetin and morin on antioxidant parameters in the subacute cadmium intoxication in mice. W: The International Young Scientists Symposium "Plants in pharmacy & nutrition 2014". Wrocław, 30th May 2014 Wrocław 2014, Wrocław Medical University, s.54 poz.PS-06, 978-83-7055-590-0.
 - 13) Anna Merwid-Ląd, Dorota Książczyńska, Agnieszka Hałoń, Ewa Chlebda-Sieragowska, Tomasz Sozański, Małgorzata Trocha, **Marta Szandruk**, Anna Kuźniar, Adam Szeląg. Effects of

- morin-5'-sulfonic acid sodium salt (NaMSA) on cyclophosphamide-induced urogenital toxicity in rats. W: The International Young Scientists Symposium "Plants in pharmacy & nutrition 2014". Wrocław, 30th May 2014 Wrocław 2014, Wrocław Medical University, s.87 poz.PS-39, 978-83-7055-590-0.
- 14) **Marta Szandruk**. Protective effects of mangiferin on 2,4,6-trinitrobenzenesulfonic acid-induced colitis in rats. W: The International Young Scientists Symposium "Plants in pharmacy & nutrition 2014". Wrocław, 30th May 2014 Wrocław 2014, Wrocław Medical University, s.117 poz.PS-69, 978-83-7055-590-0.
 - 15) **Marta Szandruk**, Beata Nowak, Agnieszka Matuszewska, Anna Czarny, Ewa Zaczyńska, Adam Szeląg. Effect of mangiferin on NF- κ B expression in experimental colitis induced by trinitrobenzenesulfonic acid in rats. *Pharmacol.Rep.* 2015 Vol.67 suppl.1 s.40-41, XIX International Congress of the Polish Pharmacological Society. Świnoujście, Poland, 17-19 September, 2015.
 - 16) Anna Merwid-Ląd, Małgorzata Trocha, Ewa Chlebda-Sieragowska, **Marta Szandruk**, Beata Nowak, Tomasz Sozański, Małgorzata Pieśniewska, Adam Szeląg. Impact of carvedilol on ADMA-DDAH pathway and IL1-beta level after single dose cyclophosphamide administration in rat model. *Pharmacol.Rep.* 2015 Vol.67 suppl.1 s.29, XIX International Congress of the Polish Pharmacological Society. Świnoujście, Poland, 17-19 September, 2015.
 - 17) **Marta Szandruk**, Adam Szeląg. Impact of mangiferin on selected parameters of oxidative stress in TNBS-induced colitis in rats. *Pharmacol.Rep.* 2015 Vol.67 suppl.1 s.41, XIX International Congress of the Polish Pharmacological Society. Świnoujście, Poland, 17-19 September, 2015.
 - 18) Beata Nowak, Agnieszka Matuszewska, Wojciech Dziewiszek, Diana Jędrzejuk, Ewa Sadanowicz, Marcin Landwójtowicz, Tomasz Piasecki, **Marta Szandruk**, Anna Merwid-Ląd, Małgorzata Trocha, Joanna Kwiatkowska, Adam Szeląg. Influence of kaempferol on bone mineral density in rats with ovariectomy-induced osteoporosis. *Pharmacol.Rep.* 2015 Vol.67 suppl.1 s.31, XIX International Congress of the Polish Pharmacological Society. Świnoujście, Poland, 17-19 September, 2015.
 - 19) Beata Nowak, Agnieszka Matuszewska, Wojciech Dziewiszek, Przemysław Kowalski, Tomasz Piasecki, **Marta Szandruk**, Anna Merwid-Ląd, Małgorzata Trocha, Joanna Kwiatkowska, Adam Szeląg. Influence of kaempferol on endometrium and weight gain in rats with ovariectomy-induced hypogonadism. *Pharmacol.Rep.* 2015 Vol.67 suppl.1 s.31, XIX International Congress of the Polish Pharmacological Society. Świnoujście, Poland, 17-19 September, 2015.
 - 20) Agnieszka Matuszewska, Beata Nowak, Anna Merwid-Ląd, **Marta Szandruk**, Joanna Kwiatkowska, Małgorzata Pieśniewska, Adam Szeląg. Influence of pantoprazole, a proton-pump inhibitor, on serum calcium and phosphate levels in rats. *Pharmacol.Rep.* 2015 Vol.67

suppl.1s.29, XIX International Congress of the Polish Pharmacological Society. Świnoujście, Poland, 17-19 September, 2015.

5.5.2. Aktywny udział w krajowych i międzynarodowych konferencjach naukowych po uzyskaniu stopnia naukowego doktora

Po uzyskaniu stopnia naukowego doktora współprzygotowałam 8 doniesień zjazdowych zaprezentowanych na konferencjach naukowych, w tym 6 doniesień na konferencjach międzynarodowych:

- 1) Izabela Nawrot-Hadzik, **Marta Szandruk**, Anna Kazana, Sylwester Ślusarczyk, Adam Matkowski. Antioxidant properties of the Sanguisorbae herba and Sanguisorbae radix extracts. W: The 12th National Symposium with International Participation "Medicina plants - present and perspectives". PiatraNeamt, Romania, September 6-9, 2016. Book of abstracts Piatra Neamt 2016, NIRDBS/"Stejarul" Biological Research Centre, s.106-107 poz.PP24, bibliogr. 9 poz.
- 2) **Marta Szandruk**, Anna Merwid-Ląd, Adam Szelaąg. Impact of mangiferin from Belamcandae chinensis rhizoma on rat experimental colitis induced by TNBS. W: 2 International Young Scientists Symposium "Plants in pharmacy and nutrition". Wrocław, 15-17 September 2016. Book of abstracts Wrocław 2016, Wrocław Medical University, s.47 poz.OP-15, 978-83-7055-591-7.
- 3) Beata Nowak, Agnieszka Matuszewska, Adam Matkowski, Dorota Woźniak, Tomasz Piasecki, **Marta Szandruk**, Joanna Kwiatkowska, Adam Szelaąg. Mangiferin attenuates bone resorption in ovariectomy-induced osteoporosis in rats. W: 2 International Young Scientists Symposium "Plants in pharmacy and nutrition". Wrocław, 15-17 September 2016. Book of abstracts Wrocław 2016, Wrocław Medical University, s.129 poz.PS-73, 978-83-7055-591-7.
- 4) Beata Nowak, Agnieszka Matuszewska, **Marta Szandruk**, Adam Matkowski, Dorota Woźniak, Diana Jędrzejuk, Marcin Landwójtowicz, Marek Bolanowski, Joanna Kwiatkowska, Adam Szelaąg. Wpływ mangiferyny na gęstość mineralną kości u szczurów z osteoporozą indukowaną niedoborem estrogenów (Effect of mangiferin on bone mineral density in rats with osteoporosis induced by estrogen deficiency). Reumatologia 2016 T.54 nr 3 suppl.2 s.s28, VI Krajowe Spotkania Reumatologiczne. Wrocław, 22-24 września 2016 r. Streszczenia.
- 5) **Marta Szandruk-Bender**. Nowości i kontrowersje w farmakoterapii hiperlipidemii. Konferencja „Postępy i kontrowersje w farmakoterapii”, Wrocław, 07.12.2018 r. Wystąpienie ustne.
- 6) **Marta Szandruk-Bender**, Tomasz Sozański, Maria Rutkowska, Anna Merwid-Ląd, Joanna Kwiatkowska, Alicja Z. Kucharska, N. Piórecki, Adam Szelaąg. Effect of Cornus mas iridoid-polyphenolic fraction and loganic acid on IL-23/IL-17 expression in colitis model in rats. W:

20th International Congress of the Polish Pharmacological Society. Lublin, Poland, 5-7 June 2019, s.134-135 poz.P.53.

- 7) **Marta Szandruk-Bender**, Łukasz Szczukowski, Anna Merwid-Ląd, Maciej Danielewski, Maria Rutkowska, Adam Szelaąg. Impact of new Mannich base derivatives of pyrrolo[3,4-d]pyridazine-1,4-dione on the formalin-induced pain assay in mice. W: 20th International Congress of the Polish Pharmacological Society. Lublin, Poland, 5-7 June 2019, s.135-136 poz.P.54.
- 8) Tomasz Sozański, Alicja Z. Kucharska, Beata Nowak, Agnieszka Matuszewska, Małgorzata Trocha, Jan Magdalan, Anna Merwid-Ląd, Dorota Szumny, **Marta Szandruk-Bender**, N. Piórecki, Adam Szelaąg. Cornelian cherry (*Cornus mas* L.) fruits and their constituents in the prevention of dyslipidemia and atherosclerosis. W: 20th International Congress of the Polish Pharmacological Society. Lublin, Poland, 5-7 June 2019, s.41 poz.S.02-2

5.6. Patenty

Jestem współautorką wdrożonego projektu: Maria Rutkowska, Joanna Rymaszewska, Wojciech Słupski, **Marta Szandruk**, Małgorzata Trocha, Tadeusz Trziszka, Łukasz Bobak. Patent pt.: „Zastosowanie preparatu fosfolipidowego z żółtka jaj”, patent nr PL-217021 z dnia 21.11.2013 r. wdrożony na podstawie umowy WOJ.NI.4211.PW.2/1-T/2016 z dnia 20.12.2016 r. (preparat Ovobiovita Initium).

5.7. Kursy, szkolenia, staże

- staż naukowy w Zakładzie Farmakologii Instytutu Farmakologii im. Jerzego Maja Polskiej Akademii Nauk w Krakowie pod kierownictwem prof. dr hab. Małgorzaty Filip (15-26.03.2010 r.)
- staż naukowy w Katedrze Biostruktury i Fizjologii Zwierząt Uniwersytetu Przyrodniczego we Wrocławiu pod kierownictwem prof. dr hab. Macieja Janeczka (26.06.-31.07.2020 r.)
- konferencja szkoleniowa „Metody molekularne w farmakologii klinicznej – od teorii do zastosowań” Poznań, 19.11.2009 r.
- kurs „Lipidologia 2015” Wrocław, 05.09.2015 r.
- kurs “Monitoring genetyczny myszy laboratoryjnych. Farmakologia behawioralna i fenotyping zwierząt laboratoryjnych. Nowoczesne techniki badawcze i urządzenia w procedurach z wykorzystaniem zwierząt laboratoryjnych” Wrocław, 06.02.2020 r.
- szkolenie „Multiplexing Immunoassays: Tips and Tricks” Wrocław, 10.05.2020 r.

- kurs “Wybrane zagadnienia z metodyki nauczania w szkole wyższej” Wrocław, 22.02-10.05.2010 r.
- 3. edycja szkoleń metodyczno-narzędziowych dla nauczycieli akademickich w roku akademickim 2022/2023 pn.: „Dydaktyczne Piątki”, Politechnika Gdańska

5.8. Recenzje

Wykonałam 30 recenzji oryginalnych i przeglądowych prac naukowych dla 12 czasopism o zasięgu międzynarodowym, w tym 9 czasopism ze wskaźnikiem IF.

- 1) 2017 – Structural Optimization of Mangiferin Binding to Cancer Molecular Targets: A Guide for Synthetic Derivatization. *Current Computer-Aided Drug Design* IF = 1,550
- 2) 2017 – Ulcerative Colitis Associated with Cholangiocellular Carcinoma: a Case Report and Literature Review. *Annals of Clinical Case Reports* IF = 1,809
- 3) 2019 – Plant-derived alkaloids: The promising disease-modifying agents for inflammatory bowel disease. *Frontiers in Pharmacology* IF = 5,988
- 4) 2020 – *Streptococcus suis* induces expression of cyclooxygenase-2 in porcine lung tissue. *Microorganisms* IF = 4,926
- 5) 2020 – Mycophenolate mofetil suppresses inflammation through inhibition of prostaglandin synthases: molecular and experimental drug repurposing studies. *Pharmaceuticals* IF = 5,215
- 6) 2021 – MiR-155: An Important Regulator of Neuroinflammation. *International Journal of Molecular Sciences* IF = 6,208
- 7) 2021 – Clomiphene Citrate as a Promising New Agent for the Treatment of Infection with *Mycobacterium abscessus*. *International Journal of Molecular Sciences* IF = 6,208
- 8) 2021 – The Therapeutic Effect of Intranasal Administration of Dexamethasone in Neuroinflammation Induced by Experimental Pulmonary Tuberculosis. *International Journal of Molecular Sciences* IF = 6,208
- 9) 2021 – Neuroinflammation in Post-ischemic Neurodegeneration of the Brain: Friend, Foe Or Both? *International Journal of Molecular Sciences* IF = 6,208
- 10) 2021 – Suppression of LPS-Induced Inflammation and Cell Migration by Azelastine through Inhibition of JNK/NF- κ B Pathway in BV2 Microglial Cells. *International Journal of Molecular Sciences* IF = 6,208
- 11) 2021 – Regulation of the Fructose Transporter Gene Slc2a5 Expression by Glucose in Cultured Microglial Cells. *International Journal of Molecular Sciences* IF = 6,208
- 12) 2021 – Ain't She a Bute?: The Importance of Proper History Taking in a Case of Inappropriate Use of Horse NSAID in a Human. *Clinics and Practice*
- 13) 2021 – An Investigation into the Impact of a Glutaminase Inhibitor, Compound 968, on Nrf2 Signaling. *Future Pharmacology*

Uczelnianych Organizacji Studenckich pod numerem K190 (powołanie nr 16/OP/2020). Jednym z projektów naukowych realizowanych w ramach działalności Koła Naukowego, w który aktywnie zaangażowała się Marie Oster, studentka Wydziału Lekarskiego English Division Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu, było opracowanie i przeprowadzenie ankiety wśród studentów Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu, a po analizie i interpretacji otrzymanych wyników przygotowanie manuskryptu i publikacja:

- 1) Anna Merwid-Ląd, **Marta Szandruk-Bender**, Agnieszka Matuszewska, Małgorzata Trocha, Beata Nowak, Marie Oster, Adam Szelaąg. Factors that influence the use of dietary supplements among the students of Wrocław Medical University in Poland during the COVID-19 pandemic. Int J Environ Res Public Health 2022, vol. 19, nr 12, art.7485 [23 s.], DOI:10.3390/ijerph19127485

W ramach działalności dydaktycznej prowadziłam także wykłady na konferencjach naukowych dla lekarzy:

- 1) **Marta Szandruk-Bender**, Adam Szelaąg wykład pt.: „Modele doświadczalne choroby Leśniowskiego-Crohna” – V Konferencja Naukowa Dolnośląskich i Wielkopolskich Gastroenterologów Kudowa Zdrój, 23-24.03.2012 r.
- 2) **Marta Szandruk-Bender** wykład pt.: „Nowości i kontrowersje w farmakoterapii hiperlipidemii” – konferencja „Postępy i kontrowersje w farmakoterapii” Wrocław, 07.12.2018 r.

Brałam też udział w kilkudziesięciu posiedzeniach naukowych Oddziału Wrocławskiego Polskiego Towarzystwa Farmakologicznego, dodatkowo w trakcie jednego z nich prowadziłam wykład:

- 1) **Marta Szandruk** wykład pt.: „Wpływ mangiferyny na przebieg doświadczalnego zapalenia jelit u szczurów” Posiedzenie naukowe Oddziałów Wrocławskich Polskiego Towarzystwa Farmakologicznego, Towarzystwa Terapii Monitorowanej oraz Polskiego Towarzystwa Toksykologicznego, Wrocław, 04.11.2015 r.

Od 2016 r. prowadzę wykłady oraz warsztaty w ramach Kursu dla osób uczestniczących w wykonywaniu procedur doświadczalnych z wykorzystaniem zwierząt do celów naukowych dla magistrantów, doktorantów i pracowników badawczo-dydaktycznych oraz pracowników badawczych uczelni wyższych (28.11.-02.12.2016 r., 09-12.01.2018 r., 09-15.01.2019, 21-22.11.2019 r., 16-19.02.2021 r., 17-20.04.2023 r.).

6.2. Działalność organizacyjna

W trakcie mojego zatrudnienia w Uniwersytecie Medycznym im. Piastów Śląskich we Wrocławiu aktywnie włączałam się w działalność organizacyjną.

W 2013 r. w celu przeprowadzenia badań w ramach projektu pt.: „Innowacyjne technologie produkcji biopreparatów na bazie nowej generacji jaj (OVOCURA)” aktywnie uczestniczyłam w procedurze wyboru aparatury oraz w zaprojektowaniu i zorganizowaniu pracowni badań behawioralnych w Zwierzętarni Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu.

W 2019 r. uczestniczyłam w przygotowaniu specyfikacji do zakupu a następnie uruchomieniu aparatury do badania aktywności przeciwzapalnej u myszy i szczurów.

Od 2013 r. należę do Polskiego Towarzystwa Farmakologicznego, Europejskiego Związku Towarzystw Farmakologicznych (*The Federation of European Pharmacological Societies*, EPHAR) oraz Międzynarodowej Unii Farmakologii Podstawowej i Klinicznej (*International Union of Basic & Clinical Pharmacology*, IUPHAR). Od 2019 r. pełnię funkcję sekretarza Oddziału Wrocławskiego Polskiego Towarzystwa Farmakologicznego oraz jestem wybranym delegatem Oddziału Wrocławskiego na Walny Zjazd Delegatów PTF. Od 2022 r. jestem członkiem Komisji Nagród Polskiego Towarzystwa Farmakologicznego.

Od 2016 r. pełnię funkcję sekretarza publicznych obron doktorskich przeprowadzanych na Wydziale Lekarskim Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu, a po reorganizacji w Radzie Dyscypliny Nauki Medyczne Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu (powołanie z dn. 10.10.2016 r., 01.09.2020 r., 02.01.2021 r.).

Od 2022 r. jestem członkiem Międzywydziałowego Zespołu Doradczego ds. Dobrostanu Zwierząt Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu (powołanie z dn. 09.06.2022 r.). W ramach tej działalności współorganizuję i współprowadzę wykłady oraz warsztaty w ramach Kursu dla osób uczestniczących w wykonywaniu procedur doświadczalnych z wykorzystaniem zwierząt do celów naukowych. Ponadto udzielam porad w sprawach związanych z zapewnieniem dobrostanu zwierząt, uczestniczę w opracowywaniu i dokonywaniu przeglądu wewnętrznych zasad postępowania ze zwierzętami utrzymywanymi w ośrodku, uczestniczę w monitorowaniu dobrostanu zwierząt utrzymywanych w ośrodku lub wykorzystywanych do celów naukowych. Uczestniczę także w kontrolowaniu przeprowadzania doświadczeń oraz w opiniowaniu wniosków o wyrażenie zgody na przeprowadzenie doświadczenia przed ich złożeniem do Lokalnej Komisji Etycznej do spraw Doświadczeń na Zwierzętach.

W pracy dydaktycznej od 2019 r. współuczestniczę w organizowaniu egzaminów z wykorzystaniem oprogramowania Remark Office OMR Software z przedmiotu „Farmakologia i toksykologia”, „Farmakologia”. „Farmakologia i farmakodynamika” dla studentów, odpowiednio, Wydziału Lekarskiego, Lekarsko-Stomatologicznego oraz Farmaceutycznego Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu.

6.3. Działalność popularyzatorska

Poza pracą naukową, dydaktyczną i organizacyjną zajmuję się także popularyzowaniem nauki.

W ramach upowszechniania wiedzy z zakresu farmakologii brałam czynny udział w XVII i XVIII edycji Dolnośląskiego Festiwalu Nauki, współtworząc 5 wykładów poruszających tematykę fitofarmakologii oraz bezpieczeństwa farmakoterapii u osób starszych, a także prezentując 2 z nich:

- 1) **Marta Szandruk**, Ewa Chlebda-Sieragowska, Anna Merwid-Ląd, Małgorzata Trocha wykład pt.: „Jak bezpiecznie stosować leki u osób starszych?” Wrocław, 23.09.2014 r.
- 2) Anna Merwid-Ląd, Ewa Chlebda-Sieragowska, **Marta Szandruk**, Małgorzata Trocha wykład pt.: „Jak bezpiecznie stosować zioła i suplementy diety?” Wrocław, 23.09.2014 r.
- 3) Ewa Chlebda-Sieragowska, Anna Merwid-Ląd, **Marta Szandruk**, Małgorzata Trocha wykład pt.: „Jak prawidłowo mierzyć ciśnienie krwi?” Wrocław, 23.09.2014 r.
- 4) **Marta Szandruk**, Ewa Chlebda-Sieragowska, Anna Merwid-Ląd, Małgorzata Trocha „Blaski i cienie preparatów ziołowych stosowanych w schorzeniach układu pokarmowego.” Wrocław, 22.09.2015 r.
- 5) Anna Merwid-Ląd, Ewa Chlebda-Sieragowska, **Marta Szandruk**, Małgorzata Trocha „Ziołolecznictwo – zmierzch czy świetlana przyszłość?” Wrocław, 22.09.2015 r.

Ponadto jestem autorem i współautorem rozdziałów w monografiach naukowych popularyzujących wiedzę z zakresu farmakologii wśród lekarzy różnych specjalności, w tym lekarzy medycyny sportowej.

- 1) **Marta Szandruk**, Monika Skrzypiec-Spring, Ewa Szeląg, Adam Szeląg. Preparaty nawilżające błonę śluzową nosa i gardła. Strzelectwo sportowe: nowoczesne rozwiązania szkoleniowe. Zeszyt 12: praca zbiorowa, (red.) Kazimierz Kurzawski, Wrocław 2015, s. 39-43.
- 2) Monika Skrzypiec-Spring, **Marta Szandruk**, Adam Szeląg. Wykorzystywanie klimatyzowanych pomieszczeń w aspekcie przygotowań i udziału w zawodach sportowych. Strzelectwo sportowe: nowoczesne rozwiązania szkoleniowe. Zeszyt 12: praca zbiorowa, (red.) Kazimierz Kurzawski, Wrocław 2015, s. 45-47.

- 3) **Marta Szandruk-Bender.** Nowe kierunki w farmakoterapii dyslipidemii. Postępy i kontrowersje w farmakoterapii, (red.) Dorota Książdźna, Wrocław 2018, Wrocławskie Wydawnictwo Naukowe Atla 2, s. 31-47.

W ramach popularyzowania nauki uczestniczyłam również w II edycji wydarzenia „*Akcja Interakcja! Sprawdź swoje leki z farmaceutą*” zorganizowanego przez Wydział Farmaceutyczny Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu, które odbyło się 14.01.2017 r. W czasie trwania wydarzenia udzielałam pacjentom porad dotyczących bezpiecznego stosowania i łączenia leków w codziennej terapii. Ponadto służyłam pacjentom swoją wiedzą na temat możliwości wystąpienia interakcji lekowych i wpływu składników pożywienia na działanie jednocześnie przyjmowanych leków.

Moja działalność w obszarze popularyzowania wiedzy wyrażała się także zaangażowaniem w realizację zadania publicznego Jednostki Samorządu Terytorialnego – Gminy Wrocław dotyczącego promowania zdrowego stylu życia wśród młodzieży pt.: „*Jedz zdrowo i kolorowo, a poczujesz się komfortowo*” (2016 r.). W roli prowadzącej wykłady i warsztaty, które skupiały się na promowaniu zdrowych nawyków żywieniowych starałam się kształtować u młodzieży i ich rodziców postawę dbałości o własne zdrowie oraz zwiększać świadomość w zakresie zdrowego odżywiania jako czynnika zapobiegającego wielu chorobom cywilizacyjnym, w tym otyłości.

7. Oprócz kwestii wymienionych w pkt. 1-6, wnioskodawca może podać inne informacje, ważne z jego punktu widzenia, dotyczące jego kariery zawodowej.

7.1. Nagrody za działalność naukową

- **2008 r.** – nagroda za najlepszą pracę magisterską
- **2008 r.** – nagroda dla najlepszego studenta
- **2017 r.** – nagroda indywidualna JM Rektora Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu za ważne i twórcze osiągnięcia w pracy naukowej
- **2017 r.** – nagroda zespołowa JM Rektora Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu za cykl publikacji pt.: „Związki biologicznego pochodzenia w profilaktyce i leczeniu objawów psychopatologicznych w przebiegu otępień – mechanizmy działania i ocena ich skuteczności”
- **2019 r.** – byłam współautorem publikacji, która otrzymała pierwszą nagrodę w konkursie Zarządu Głównego Polskiego Towarzystwa Farmakologicznego na najlepszą pracę z zakresu farmakologii opublikowaną w latach 2016-2018, za pracę pt.:

„Effect of long-term administration of mangiferin from *Belamcanda chinensis* on bone metabolism in ovariectomized rats” J Funct Food. 2018, vol. 46, s. 12-18

- **2019 r.** – wyróżnienie w konkursie Zarządu Głównego Polskiego Towarzystwa Farmakologicznego na najlepszą pracę z zakresu farmakologii opublikowaną w latach 2016-2018, za pracę pt.: „The impact of mangiferin from *Belamcanda chinensis* on experimental colitis in rats” Inflammopharmacology 2018, vol. 26, nr 2, s. 571-581,
- **2021 r.** – nagroda zespołowa JM Rektora Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu za ważne i twórcze osiągnięcia w pracy naukowej w 2020 r. (za cykl publikacji w czasopismach umieszczonych w bazie JCR)
- **2022 r.** – nagroda indywidualna JM Rektora Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu za ważne i twórcze osiągnięcia w pracy naukowej w 2021 r.

Monika Marchwinska-Bencoler

(podpis wnioskodawcy)