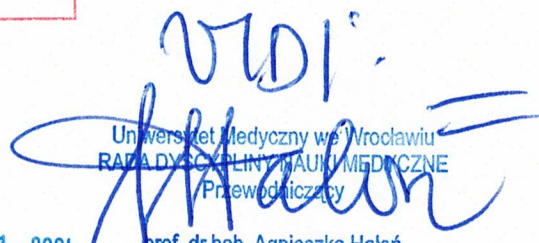


prof.dr hab.n.med. Krystyna Olczyk  
Katedra i Zakład Chemii Klinicznej  
i Diagnostyki Laboratoryjnej  
Wydział Nauk Farmaceutycznych w Sosnowcu

  
Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu  
RADA DYSCYPLINY NAUKI MEDYCZNE  
Przewodniczący  
prof. dr hab. Agnieszka Haloń

Ocena 24-01-2024

**dorobku naukowego, osiągnięcia naukowego oraz działalności dydaktycznej, organizacyjnej i popularyzującej naukę Pani dr n. med. Marty Joanny Szandruk-Bender, z związku z postępowaniem o nadanie stopnia naukowego doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu, w dyscyplinie nauki medyczne.**

## 1. Dane biograficzne

Dr Marta Joanna Szandruk-Bender jest Absolwentką Wydziału Farmaceutycznego Akademii Medycznej im. Piastów Śląskich we Wrocławiu. Tytuł magistra *farmacji* uzyskała w 2008 roku, przedstawiając pracę maderską pt. „*Ochronne działanie roślin leczniczych z rodziny Rosaceae przed oksydacyjną degradacją związków organicznych*”, wykonaną pod kierunkiem Pana dr Adama Matkowskiego, w Katedrze i Zakładzie Biologii i Botaniki Farmaceutycznej Akademii Medycznej we Wrocławiu, która to praca została wyróżniona przez JM Rektora jako najlepsza praca maderska. Bezpośrednio po ukończeniu studiów podjęła pracę w Katedrze i Zakładzie Farmakologii Wydziału Lekarskiego macierzystej Uczelni na stanowisku asystenta, po czym – w roku 2017, awansowała na stanowisko adiunkta, na którym to zatrudniona jest do chwili obecnej.

W 2015 roku uzyskała stopień naukowy doktora nauk medycznych, w dyscyplinie *medycyna*, w specjalności *farmakologia*, nadany uchwałą Rady Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu, z dnia 17.12.2015r., na podstawie przedstawionej rozprawy doktorskiej, zatytułowanej: „*Wpływ mangiferyny na przebieg doświadczalnego zapalenia jelit u szczurów*”. Promotorem rozprawy był Pan prof. dr hab. n.med. Andrzej Szeląg, zaś Promotorem pomocniczym Pani dr n.med. Anna Merwid-Ląd.

Podnosząc swoje kwalifikacje zawodowe, Habilitantka odbyła dwa krótkoterminowe staże, jeden – dwunastodniowy (15. 03. – 26.03. 2010r.) w Zakładzie Farmakologii Instytutu Farmakologii PAN w Krakowie, oraz drugi, pięcioletni (26.06. – 31.07.2020r.) w Katedrze Biostruktury i Fizjologii Zwierząt Uniwersytetu Przyrodniczego we Wrocławiu. Ponadto, uczestniczyła w ponaddwumiesięcznym (22.02. – 10.05.2010r.) kursie z metodyki nauczania, w szkoleniach metodyczno-narzędziowych, realizowanych w roku akademickim 2022/2023 oraz – w kilku jednodniowych konferencjach, kursach i szkoleniach.

## 2. Ocena dorobku naukowego

Wiodący temat zainteresowań naukowo-badawczych Habilitantki dotyczy patomechanizmu i farmakoterapii stanów zapalnych, w tym – przewlekłych chorób o podłożu zapalnym, takich jak nieswoiste zapalenia jelit (NZJ). Swoją aktywność naukowo-badawczą skupiała Habilitantka także na zagadnieniach farmakologii eksperymentalnej, patomechanizmach niepożądanych działań leków, a jednocześnie na poszukiwaniu związków czynnych o potencjalnym działaniu prewencyjnym czy łagodzącym wobec toksyczności wspomnianych leków.



Tematyka łącząca wybrane aspekty przedstawionych wyżej zagadnień stała się przedmiotem osiągnięcia habilitacyjnego, które omówione zostanie w odrębnym rozdziale niniejszej recenzji.

Zgodnie z analizą bibliometryczną publikacji autorstwa i współautorstwa Kandydatki do stopnia naukowego doktora habilitowanego, sporządzoną przez Bibliotekę Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu, łączny Impact Factor opublikowanych prac wynosi 98,536, a sumaryczna wartość punktów MNiSW/MEiN: 2226. Łączna liczba cytowań prac dr Marty Joanny Szandruk-Bender, wg Bazy Web of Science Core Collection wynosi 141 (126 bez autocytowań). Indeks Hirscha wynosi: 7.

Dorobek naukowy dr Marty Joanny Szandruk-Bender obejmuje 23 oryginalne, pełnotekstowe prace z tzw. listy filadelfijskiej, o łącznej punktacji IF = 98,459 oraz punktacji MNiSW/MEiN, wynoszącej 2175. Ponadto, Kandydatka jest Współautorką jednej pracy poglądowej, o wskaźniku IF wynoszącym 0,077 i punktacji MNiSW/MEiN: 15, oraz 3 prac poglądowych, opublikowanych na łamach czasopism nieposiadających IF, o punktacji MNiSW/MEiN: 27. W 7 publikacjach oryginalnych jest pierwszym Autorem.

Na dorobek naukowy Kandydatki składa się także Współautorstwo/Autorstwo 4 rozdziałów w monografiach krajowych, oraz Współautorstwo 28 komunikatów, prezentowanych na konferencjach międzynarodowych (22) i krajowych (6).

Z dorobku naukowego Kandydatki do stopnia doktora habilitowanego wyodrębnionych zostało 5 artykułów naukowych o łącznym IF = 28,270 (660 punktów MNiSW/MEiN), stanowiących osiągnięcie naukowe (w myśl art. 219 ust.1 pkt.2 ustawy z dnia 20 lipca 2018r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce, Dz.U. z 2023r., poz. 742).

O znaczącej aktywności naukowej dr Marty Joanny Szandruk-Bender świadczy Jej współpraca z licznymi jednostkami organizacyjnymi, co poprzez zwiększenie Jej potencjału badawczego, wzbogaconego o nowe techniki analityczne, znalazło swój wyraz w wartościowych publikacjach, zamieszczonych na łamach prestiżowych, o międzynarodowej renomie czasopism, jak i w prezentowanych – podczas międzynarodowych i krajowych konferencji naukowych – wynikach badań. Jednostkami organizacyjnymi, z którymi współpracowała Kandydatka były jednostki macierzystego Wydziału (3), jednostki organizacyjne innych Wydziałów w obrębie Uczelni (2), oraz jednostki organizacyjne innych Uczelni i Instytucji naukowych w Polsce (8).

Kandydatka do stopnia naukowego doktora habilitowanego uczestniczyła – w charakterze Wykonawcy – w realizacji grantu naukowego Unii Europejskiej, pt. „Innowacyjne technologie produkcji biopreparatów na bazie nowej generacji jaj (OVOCURA)”, kierowała: grantem naukowym 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, oraz pełniła dwukrotnie funkcję Kierownika projektów finansowanych przez macierzystą Uczelnię, tj. projektu badawczego dla młodych naukowców pt. „Ocena działania mangiferyny w modelu indukowanego kwasem trinitrobenzenosulfonowym zapalenia jelit u szczurów” oraz projektu badawczego pt. „Badania działań wybranych związków na metabolizm i/lub funkcję narządów u ludzi i/lub zwierząt i/lub *in vitro*”. Ponadto, była Wykonawcą 6 projektów badawczych, realizowanych w ramach subwencji Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu.

Wyrazem uznania przez międzynarodowe gremia naukowe merytorycznych kompetencji i wiedzy dr Marty Joanny Szandruk-Bender było powierzanie Jej przez redakcje czasopism z tzw.



Listy filadelfijskiej, recenzowania artykułów naukowych, przedkładanych do opublikowania na łamach *Current Computer-Aided Drug Design*, *Annals of Clinical Case Reports*, *Frontiers in Pharmacology*, *Microorganisms*, *Pharmaceuticals*, *International Journal of Molecular Sciences*, *Nutrients*, *Biomedicines*, *Cells*, lecz także przez redakcje czasopism bez wskaźnika IF, takich jak *Clinics and Practice* czy *Future Farmacology*, oraz – przez redakcję czasopisma krajowego, takiego jak *Farmacja Polska*. W sumie, Habilitantka zrecenzowała 30 artykułów naukowych, oryginalnych i poglądowych.

Na podkreślenie zasługuje fakt członkostwa Kandydatki w radzie redakcyjnej czasopisma *Frontiers in Pharmacology* (IF = 5,988) w sekcji *Gastrointestinal and Hepatic Pharmacology* oraz członkostwa w *Reviewer Board* czasopisma *International Journal of Molecular Sciences* (IF = 6,208).

Habilitantka jest ponadto Współautorką projektu, wdrożonego w formie Patentu 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). Osiągnięcie to jest wynikiem podjęcia przez dr Martę Joannę Szandruk-Bender tematyki badawczej z zakresu farmakologii eksperymentalnej, realizowanej w kooperacji z naukowcami Uniwersytetu Przyrodniczego we Wrocławiu oraz Zespołami badawczymi podmiotów gospodarczych, będących członkami Klastra NUTRIBIOMED.

Osiągnięcia naukowe Kandydatki, dostrzeżone już we wczesnych latach Jej działalności w macierzystej Uczelni, zaowocowały nagrodami JM Rektora, począwszy od nagrodzenia Jej jako najlepszego studenta, poprzez nagrodzenie pracy magisterskiej i wyróżnienie pracy doktorskiej, a następnie – w późniejszych etapach Jej pracy zawodowej – nagrodami za działalność naukową (4 nagrody, w tym 2 indywidualne i 2 zespołowe). Ponadto, Kandydatka otrzymała pierwszą nagrodę w konkursie Zarządu Głównego Polskiego Towarzystwa Farmakologicznego na najlepszą pracę z zakresu *farmakologii*, opublikowaną w latach 2016-2018, oraz wyróżnienie w tym samym Konkursie za kolejną publikację.

**Działalność naukowo-badawcza Kandydatki przed uzyskaniem stopnia naukowego doktora nauk medycznych dotyczyła:** - oceny aktywności farmakologicznej związków pochodzenia roślinnego, w aspekcie ich wpływu na organizm; - zagadnień z zakresu farmakologii eksperymentalnej; - polekowych działań niepożądanych, zarówno w kontekście mechanizmów ich powstawania, jak i poszukiwania nowych związków czynnych, które mogłyby tym działaniom zapobiegać lub łagodzić ich przebieg; - zagadnień patomechanizmu i farmakoterapii chorób o podłożu zapalnym i autoimmunologicznym – w tym schorzeń przewodu pokarmowego, takich jak nieswoiste zapalenia jelit. Efektem powyższych badań było opublikowanie czterech artykułów oryginalnych (jedna z prac w czasopiśmie *Pharmazie* ukazała się już po uzyskaniu stopnia doktora, w 2016 r.), zamieszczonych na łamach *Advances in Clinical and Experimental Medicine* (IF=1,095), *Pharmacological Reports* (IF=2,251) i dwukrotnie *Pharmazie* (IF=1,003; 1,126), oraz uzyskanie i wdrożenie patentu (nr PL-217021 z dnia 21.11.2013), jak również przygotowanie i obrona rozprawy doktorskiej pt. „Wpływ mangiferyny na przebieg doświadczalnego zapalenia jelit u szczurów”.

**Działalność naukowo-badawcza Kandydatki po uzyskaniu stopnia naukowego doktora nauk medycznych skoncentrowała się na zagadnieniach, dotyczących:**

- a.) farmakoterapii nieswoistego zapalenia jelit, w tym – skupionych na poszukiwaniu cząsteczek o potencjalnej aktywności terapeutycznej, zarówno wśród związków



organicznych pochodzenia roślinnego, jak również tych, otrzymanych drogą syntezy chemicznej. Powyższa tematyka badawcza stała się podstawą złożonego do NCN projektu 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”, który uzyskał finansowanie w ramach konkursu MINIATURA 3., co umożliwiło Kandydatce przeprowadzenie cyklu badań, będących następnie przedmiotem publikacji stanowiących osiągnięcie habilitacyjne, które omówione zostanie w kolejnym rozdziale niniejszej recenzji.

- b.) hamowania osteoporozy pomenopauzalnej
- c.) toksyczności leków względem tkanki kostnej
- d.) zapobiegania toksyczności cyklofosfamidu względem układu moczowo-płciowego
- e.) hamowania procesu zapalnego i stymulowania procesów naprawczych OUN
- f.) wpływu pandemii COVID-19 na przyjmowanie suplementów diety i leków bez recepty

Ad b. W ramach omawianej tematyki badawczej Habilitantka oceniała wpływ mangiferyny na wywołaną owariektomią osteopenię u szczurów. Inspiracją do podjęcia omawianych badań była przesłanka o aktywności przeciwosteoporotycznej tego polifenolu roślinnego pochodzenia, o udowodnionych przeciwzapalnych i antyoksydacyjnych właściwościach, i wykazany przez Habilitantkę w Jej pracy doktorskiej, ochronnym działaniu na uszkodzone – w przebiegu doświadczalnego zapalenia – jelita.

Habilitantka wykazała, że u owariektomizowanych zwierząt magniferyna: - normalizuje surowicze stężenie biochemicznego markera resorpcji kości, tj. C-końcowego usieciowanego telopeptydu łańcucha alfa kolagenu typu I (CTX, *C-terminal crosslinked telopeptide of type I collagen*) jak i stężenie jonów wapnia, wykazując tym samym antyosteoporotyczne działanie; - sprzyja prawidłowej mineralizacji kości jak i poprawia zaburzoną mikroarchitekturę tkanki kostnej, a jak wiadomo: 1. zmniejszenie gęstości mineralnej kości (BMD – *bone mineral density*) i 2. zaburzenia mikroarchitektury tkanki kostnej (*nienaturalnie cienkie, często poprzerywane beleczki kostne*), prowadzące do zwiększonej kruchości kości i podatności jej na złamania, to dwie cechy będące istotą osteoporozy; - hamuje indukowany niedoborem estrogenów przyrost masy ciała.

Zdaniem Kandydatki, u podstaw antyresorpcyjnego działania omawianego polifenolu leżą nie tylko jego właściwości estrogenowe, przeciwzapalne, antyoksydacyjne, lecz także ochronne względem błony śluzowej jelit, stan której – jak wiadomo, odpowiada za ustrojową zdolność do wchłaniania wapnia.

Wyniki powyższych badań przedstawione zostały w publikacji zamieszczonej na łamach *Journal of Functional Foods* (IF=3,197), która została uhonorowana pierwszą nagrodą w konkursie Zarządu Głównego Polskiego Towarzystwa Farmakologicznego na najlepszą pracę z zakresu *farmakologii*, opublikowaną w latach 2016-2018.

Ad c. Badania niniejszego cyklu nawiązują do wymienionej wyżej tematyki zaburzeń metabolizmu tkanki kostnej, jakkolwiek – w tym przypadku – powodowanego niepożądanym oddziaływaniem leków, prowadzącym do poplekowej osteoporozy. Habilitantka wykazała, iż długotrwałe przyjmowanie pantoprazolu, efawirenu, tenofowiru i stiripentolu wywiera niekorzystny wpływ na tkankę kostną szczurów, okresie wzrostu zwierząt, czego wyrazem jest zaburzona mikroarchitektura tkanki kostnej, upośledzone właściwości biomechaniczne i upośledzona mineralizacja tkanki kostnej. Wyniki powyższych badań opublikowała Kandydatka na łamach 3



specjalistycznych czasopism, takich jak *Pharmacological Reports* (IF=2, 587), *Advances in Clinical and Experimental Medicine* (IF=1,727) oraz *International Journal of Molecular Sciences* (IF=6,208).

Ad d. Niniejszy temat badawczy, dotyczący patomechanizmu niepożądanych działań leków, stanowi kontynuację badań rozpoczętych przed uzyskaniem przez Kandydatkę stopnia doktora, a oceniających wówczas toksyczność cytostatyku – cyklofosfamidu, względem przewodu pokarmowego zwierząt doświadczalnych i jednocześnie potencjalne, ochronne działanie pochodnej flawonoidu moryny, tj. soli sodowej kwasu moryno-5'-sulfonowego (NaMSA) jak i samej moryny, przejawiających właściwości niwelowania – wywołanej cyklofosfamidem, aktywacji procesów zapalnych, jak i stresu oksydacyjnego. Wspomniana pochodna moryny okazała się zapobiegać zmianom w przewodzie pokarmowym, wywierając korzystne działanie ostonowe wobec toksyczności zastosowanego w badaniach doświadczalnych cytostatyku, zaś flawonoid moryna wykazywał działanie ostaniające przed zaburzeniem indukowanej cytostatykiem równowagi prooksydacyjno-antyoksydacyjnej w wątrobie zwierząt doświadczalnych. Kolejny etap oceny toksyczności cyklofosfamidu dotyczył działania tego leku względem układu moczowo-płciowego u szczurów oraz weryfikacji możliwego ostonowego działania NaMSA i karwedilolu. Przeprowadzone badania wykazały, że NaMSA zapobiega zmianom morfologicznym wywołanym cyklofosfamidem w układzie rozrodczym samców szczurów oraz w pęcherzach moczowych szczurów obu płci, zaś karwedilol przywraca czynność nerek oraz reguluje parametry stresu oksydacyjnego i mediatory stanu zapalnego w nerkach badanych zwierząt. Powyższe wyniki opublikowane zostały dwukrotnie w czasopiśmie *Pharmaceutics* (IF=5,215).

Ad e. Zainteresowanie Kandydatki patomechanizmem procesu zapalnego objęto też problematykę neurozapalenia, zważywszy na fakt wskazywania roli stanu zapalnego jako czynnika leżącego u podłoża chorób neurodegeneracyjnych, w tym choroby Alzheimera. W opinii Kandydatki, zwalczanie neurozapalenia, które prowadzi do uszkodzenia neuronów i dysfunkcji poznawczych, może stać się potencjalną strategią terapeutyczną lub zapobiegawczą w chorobie Alzheimera, która jak dotąd pozostaje nieuleczalna. Dla realizacji tej tematyki badawczej, Habilitantka dołączyła do Zespołu realizującego projekt, przedmiotem którego była ocena wpływu nowych związków, w tym pochodnych pirolo[3,4-*d*]pirydazynonu i 1,2-tiazyny na komórki PC12 i SH-SY5Y zróżnicowane do fenotypu neuronopodobnego, w modelu neurozapalenia *in vitro*, stymulowanym preinkubacją z bakteryjnym lipopolisacharydem lub supernatantem z hodowli komórkowej mikrogleju THP-1. Badania te wykazały, iż wymienione związki wykazują działanie neuroregeneracyjne, które można przypisać ich działaniu hamującemu aktywność cyklooksygenaz i zmniejszeniu stresu oksydacyjnego i nitrozacyjnego. Efektem powyższych badań są 3 publikacje oryginalne, zamieszczone na łamach: *International Journal of Molecular Sciences* (IF=5,924), *Pharmacological Reports* (IF=3,919) oraz *Molecules* (IF=4,927). Kontynuując tematykę badawczą, dotyczącą zaburzeń w funkcjonowaniu ośrodkowego układu nerwowego, Habilitantka skupiła swoją uwagę na zagadnieniach stymulowania procesów naprawczych tego układu, czego wyrazem było Jej współuczestnictwo w realizacji projektu, mającego na celu ocenę wpływu nowo otrzymanego nanohydrokysapatytu domieszkowanego litem lub litem i europem, na indukcję procesów naprawczych, po mechanicznym uszkodzeniu w hodowlach komórek SH-SY5Y i PC12, po ich uprzednim zróżnicowaniu do fenotypu neuronopodobnego. Nanohydrokysapatyt 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. Ponadto, związek ten przywracał



równowagę prooksydacyjno/antyoksydacyjną jak i stężenie tlenu azotu. Te ostatnie odkrycia opisała Kandydatka na łamach czasopisma *International Journal of Molecular Sciences* (IF=6,208).

Ad f. Ostatnim z aspektów naukowej aktywności Kandydatki w okresie po uzyskaniu stopnia doktora było – zainspirowane pandemią COVID-19, badanie ankietowe przeprowadzone wśród studentów macierzystego Uniwersytetu, celem którego była ocena częstotliwości i schematu przyjmowania oraz wiedzy na temat powodu przyjmowania suplementów diety i leków OTC, ze szczególnym uwzględnieniem preparatów łagodzących objawy lęku, stresu, depresji oraz problemy ze snem. Przeprowadzone badania stały się źródłem informacji na temat powodów stosowania leków OTC czy suplementów diety, zaś z drugiej strony – na temat stanu wiedzy, niewystarczającego zdaniem badanych, jako studentów uczelni medycznej, o korzyściach/zaleceniach/sposobie stosowania wspomnianych preparatów. Zdaniem Kandydatki, uzyskane wyniki mogą być pomocne w podjęciu określonych działań profilaktycznych czy edukacyjnych w Uczelni. Wyniki te zaprezentowano w publikacji zamieszczonej w *International Journal of Environmental Research and Public Health*.

Oceniając naukową sylwetkę dr Marty Joanny Szandruk-Bender stwierdzam z pełnym przekonaniem, iż Jej publikacje, w głównej mierze dotyczące patomechanizmu i farmakoterapii stanów zapalnych, w tym szczególnie towarzyszących chorobom układu pokarmowego, takim jak nieswoiste zapalenia jelit, wnoszą wiele cennych informacji, zarówno o charakterze poznawczym jak i aplikacyjnym, stwarzając potencjalną możliwość implementacji nowych strategii terapeutycznych.

### **3. Ocena osiągnięcia naukowego, określonego w art. 219 ust.1 pkt.2 ustawy z dnia 20 lipca 2018r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce, Dz.U. z 2023 r., poz. 742.**

Osiągnięcie naukowe, noszące tytuł: „Badania działania nowych związków organicznych na oś Th17/Treg i IL-23/Th17 oraz poszukiwanie zależności między nieswoistymi zapaleniami jelit a chorobami neurodegeneracyjnymi”, stanowiące podstawę postępowania habilitacyjnego dr Marty Joanny Szandruk-Bender, jest cyklem pięciu wieloautorskich (w sumie 20 Współautorów), powiązanych tematycznie artykułów naukowych, opublikowanych w latach 2020-2022. Cztery z nich to prace oryginalne, zaś piąta to publikacja o charakterze meta-analizy. Opublikowane zostały w czasopismach o zasięgu międzynarodowym, takich jak *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, *International Journal of Molecular Sciences* (dwukrotnie), *Journal of Inflammation Research* oraz *Journal of Clinical Medicine*.

Łączna wartość współczynnika oddziaływania – IF, wymienionych publikacji wynosi 28,270, a punktacja MNiSW/MEiN wynosi 660. We wszystkich publikacjach, wchodzących w skład osiągnięcia naukowego, dr Marta Joanna Szandruk-Bender jest pierwszym Autorem i Autorem korespondencyjnym, co świadczy o Jej wiodącym wkładzie w planowanie i wykonanie badań, ich analizę i interpretację, oraz przygotowanie manuskryptów do druku. Jak pisze Habilitantka, cyt.: „Mój wkład merytoryczny w powstanie wszystkich publikacji przedstawionego cyklu był znaczący; samodzielnie zaprojektowałam badania i wykonałam większość analiz, które posłużyły jako podstawa uzyskanych wyników”. Zastanawia zatem wkład merytoryczny Współautorów niektórych prac, zwłaszcza publikacji wymienionej jako pierwsza w osiągnięciu habilitacyjnym, w opracowaniu której – obok Habilitantki, uczestniczyło 16 Współautorów. Łącznie, 20 Współautorów prac składających się na osiągnięcie habilitacyjne złożyło oświadczenia potwierdzające, iż są Współautorami danej publikacji, i wskazujące jednocześnie na Ich udział w powstaniu danej pracy, m.in. ograniczający się jedynie do stwierdzenia, iż udział ten polegał na



cyt.: „krytycznej ocenie manuskryptu i akceptacji jego ostatecznej wersji”, choć zdarzyło się i oświadczenie, w którym Współautorka deklaruje, iż Jej wkładem była wyłącznie cyt.: „akceptacja ostatecznej wersji manuskryptu”. Zwracam także uwagę na niekompletność dokumentacji oświadczeń Współautorów publikacji, bowiem w przypadku publikacji zamieszczonej w *Oxidative Medicine and Cellular Longevity* brak oświadczenia Pana Michała Turniaka, zaś w przypadku publikacji zamieszczonej w *Journal of Inflammation Research* brak jest oświadczenia Pani Danuty Szkudlar.

Tematyka badawcza osiągnięcia naukowego Kandydatki stanowi kontynuację – rozpoczętego przed uzyskaniem stopnia doktora, jednego nurtów Jej badań, a dotyczącego farmakoterapii nieswoistych zapaleń jelit.

Celem przedstawionego cyklu publikacji było wykazanie czy zaproponowane przez Habilitantkę cząsteczki o potencjalnej aktywności terapeutycznej, obejmujące związki organiczne pochodzenia roślinnego, jak również i te, otrzymane drogą syntezy chemicznej, mogą łagodzić reakcję zapalną, w tym – w przebiegu 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. Ponadto, w przypadku zastosowania fitozwiązków, celem badań było stwierdzenie, czy ich podanie razem ze standardowo stosowanym lekiem, sulfasalazyną, będzie zwiększać skuteczność terapii. Biorąc także pod uwagę sugerowany wpływ przewlekłego procesu zapalnego na rozwój chorób neurodegeneracyjnych, celem przedstawionego cyklu publikacji było sprawdzenie czy występowanie NZJ zwiększa ryzyko chorób neurodegeneracyjnych, takich jak choroba Alzheimera i choroba Parkinsona. W oparciu o powyższe, **Kandydatka zaprojektowała szczegółowe cele swoich badań, a obejmujące:**

- ocenę wpływu wyciągu irydoidowo-polifenolowego z owoców derenia właściwego (*Cornus mas* L.) oraz wyizolowanego z niego kwasu loganowego na przebieg eksperymentalnego zapalenia jelit, wywołanego podaniem kwasu 2,4,6-trinitrobenzenosulfonowego (TNBS) u szczurów;
- ocenę wpływu nowo zsyntetyzowanych 1,3,4-oksadiazolowych pochodnych pirolo[3,4-d]pirydazynonu (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-hydrokso-1-piperidyl]metyl]-2-tiokso-1,3,4-oksadiazol-5-yl]metoksy]-3,5,7-trimetyl-pirolo[3,4-d]pirydazyn-4-on, zwanych, odpowiednio, związkami 10b i 13b) na reakcję bólową, w tym na ból zapalny, w teście cofnięcia ogona u szczurów i teście formalinowym u myszy, oraz – porównanie efektu działania nowych cząsteczek z lekami referencyjnymi, tj. indometacyną i morfiną, jak również – ocenę bezpieczeństwa stosowania nowych związków w aspekcie gastrotoksyczności;
- ocenę wpływu nowo zsyntetyzowanych 1,3,4-oksadiazolowych pochodnych pirolo[3,4-d]pirydazynonu na przebieg eksperymentalnego zapalenia wywołanego wstrzyknięciem karageniny u szczurów, a także ocenę wpływu tych nowych pochodnych na funkcję nerek i wątroby oraz błonę śluzową żołądka;
- ocenę 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;
- ocenę związku między występowaniem nieswoistych zapaleń jelit a występowaniem chorób neurodegeneracyjnych, takich jak choroba Alzheimera i choroba Parkinsona, w oparciu o przeprowadzoną meta-analizę.

**Przeprowadzone przez Habilitantkę badania dowiodły, iż:**

**Publikacja 1.** : - wyciąg irydoidowo-polifenolowy z owoców derenia, w dawce 100 mg/kg, łagodzi odpowiedź zapalną w doświadczalnym zapaleniu jelit u szczurów, co – stanowiąc wyraz działania ochronnego tego wyciągu, wynika z regulowania ekspresji cytokin osi IL-23/Th17 i białek warstwy



śluzowej nabłonka jelitowego, których ekspresja w przebiegu NZJ jest rozregulowana; - dodanie do sulfasalazyny wyciągu z owoców derenia w dawce 100 mg/kg powoduje zwiększenie efektu działania leku na cytokiny osi IL-23/Th17 i Muc2, co wskazuje, że mechanizmy te mogą odpowiadać za synergistyczne działanie badanego wyciągu i wspomnianego leku; - wyciąg irydoidowo-polifenolowy z owoców derenia działa bakteriostatycznie wobec patogennego, adherentno-inwazyjnego szczepu AIEC (*adherent-invasive Escherichia coli*) oraz zmniejsza jego adhezję do komórek nabłonka jelitowego linii Int407, hamując funkcję fimbrii typu 1; - działanie samego kwasu loganowego jest nieznaczne, co wskazuje, że inne składniki lub synergizm fitozwiązków badanego wyciągu odgrywają znaczącą rolę w łagodzeniu objawów zapalenia jelit. Kwas loganowy – ani w żadnej z zastosowanych w badaniu dawek, ani sam, ani w połączeniu z sulfasalazyną, nie poprawia znacząco przebiegu eksperymentalnego zapalenia jelit, oraz nie działa bakteriostatycznie ani przeciwadhezyjnie na patogenne szczepy AIEC. Przedstawione wyniki badań pogłębiły wiedzę na temat aktywności farmakologicznej ekstraktu irydoidowo-polifenolowego, wykazując jego wielokierunkowe działanie, obejmujące wpływ na cytokiny osi IL-23/Th17, na wzmocnienie bariery śluzówkowo-nabłonkowej jelit i na przeciwadhezyjne właściwości wobec patogennego szczepu AIEC. W opinii Habilitantki, wyciąg ten może stanowić obiecującą opcję terapeutyczną, jako lek wspomagający w terapii skojarzonej NZJ.

**Publikacja 2.:** - nowe 1,3,4-oksadiazolowe pochodne pirolo[3,4-*d*]pirydazynonu zmniejszają reakcję bólową, nie wywołując przy tym gastrotoksyczności; - najbardziej aktywnym przeciwbólowo jest związek 13b w dawce 20 mg/kg, co można przypisać jego selektywności względem cyklooksygenazy-2 i zdolności do zmniejszania sensytyzacji nocyceptorów poprzez obniżenie stężeń PGE<sub>2</sub> i MPO; - nowe 1,3,4-oksadiazolowe pochodne pirolo[3,4-*d*]pirydazynonu posiadają obiecującą strukturę chemiczną w kontekście dalszych badań nad nowymi lekami do terapii bólu różnego pochodzenia, w tym bólu zapalnego. Przedstawione w publikacji wyniki pogłębiły istniejącą wiedzę dotyczącą związków aktywnych analgetycznie, wskazując zasadność kontynuowania tego nowatorskiego kierunku badawczego.

**Publikacja 3.:** - nowe 1,3,4-oksadiazolowe pochodne pirolo[3,4-*d*]pirydazynonu, wykazują aktywność przeciwzapalną, a mechanizm ich działania jest związany ze zmniejszeniem stężeń mediatorów zapalnych (PGE<sub>2</sub>, TNF- $\alpha$  i MPO) oraz zmniejszeniem nacieku komórek zapalnych, w tkankach objętych stanem zapalnym; - nowe 1,3,4-oksadiazolowe pochodne pirolo[3,4-*d*]pirydazynonu są mniej skuteczne niż lek referencyjny: indometacyna, ale mimo to nie powodują uszkodzeń błony śluzowej żołądka, nie są też hepato- ani nefrotoksyczne; - nowe związki, tj. 10b i 13b wykazują leszy profil korzyści w stosunku 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); - związek 13b w całym zakresie badanych stężeń prezentował lepszy profil korzyści w stosunku do ryzyka niż związek 10b, co wskazuje na jego potencjalną użyteczność w farmakoterapii chorób o podłożu zapalnym.

**Publikacja 4.:** - nowe 1,3,4-oksadiazolowe pochodne pirolo[3,4-*d*]pirydazynonu, łagodzą zapalenie jelit w przedklinicznym modelu NZJ, a ich aktywność jest związana ze zmniejszeniem ekspresji czynników transkrypcyjnych i cytokin specyficznych dla limfocytów Th17; - 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 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; - nowe pochodne



wpisują się w aktualny nurt farmakoterapii NZJ i poprzez normalizację zwiększonych w ich przebiegu stężeń IL-6, IL-23, IL-17, TNF- $\alpha$ , ROR $\gamma$ t i STAT3 mogą zapobiegać lub przynajmniej łagodzić objawy zapaleń jelit, a celowanie w ROR $\gamma$ t ma kluczowe znaczenie w łagodzeniu objawów eksperymentalnego zapalenia jelit.

**Publikacja 5.:** - pacjenci z NZJ, takimi jak choroba Leśniowskiego-Crohna i wrzodziejące zapalenie jelita grubego, są bardziej narażeni na rozwój choroby Alzheimera i choroby Parkinsona, w porównaniu z osobami bez NZJ, a ryzyko to jest większe przy uwzględnieniu samej choroby Alzheimera; - ryzyko wystąpienia choroby neurodegeneracyjnej nie różni się między płciami ani w zależności od wieku; - towarzysząca NZJ dysbioza jelitowa i wynikające z niej zmiany w osi jelito-mózg mogą przyczyniać się do patogenezы chorób neurodegeneracyjnych; - stosowanie skutecznych leków w NZJ może nie tylko łagodzić ich przebieg i zapobiegać zaostrzeniom, ale także może zapobiegać procesom neurodegeneracyjnym; - poszukiwanie szlaków metabolicznych, łączących choroby zapalne jelit i choroby neurodegeneracyjne, pozwolić może na rozwój nowych metod diagnostycznych, profilaktycznych i terapeutycznych.

Przedstawione powyżej osiągnięcia badawcze Habilitantki stanowią oryginalny i twórczy wkład do wiedzy na temat farmakoterapii schorzeń zapalnych, w tym szczególnie towarzyszących patomechanizmom nieswoistego zapalenia jelit, wskazując jednocześnie na potencjalną użyteczność terapeutyczną wybranych do badań związków organicznych, zarówno pochodzenia roślinnego (wyciąg irydoidowo-polifenolowy z owoców derenia właściwego), jak i otrzymanych drogą syntezy chemicznej (1,3,4-oksadiazolowe pochodne pirolo[3,4-*d*]pirydazynonu), które to łagodzą przebieg reakcji zapalnej w eksperymentalnych modelach *in vivo*, wykazując wielokierunkową aktywność farmakologiczną. Obok zatem znaczenia poznawczego, prezentowane w publikacjach oryginalnych, własne wyniki badań mają znaczący aspekt aplikacyjny.

Wyniki omawianego cyklu badań, zamieszczone na łamach renomowanych czasopism o wysokim współczynniku oddziaływania, zostały wcześniej poddane ocenie Recenzentów, po czym – po Ich pozytywnej rekomendacji, potwierdzającej wysoki poziom naukowy i oryginalność publikacji, przedłożone następnie przez dr Martę Joannę Szandruk-Bender jako osiągnięcie habilitacyjne.

#### 4. Ocena działalności dydaktycznej, organizacyjnej i popularyzującej naukę

Działalność dydaktyczna dr Marty Joanny Szandruk-Bender związana jest z nauczaniem (od 2008 roku) przedmiotu *Farmakologia i toksykologia* – studentów kierunku *lekarskiego*, przedmiotu *Farmakologia* studentów kierunku *lekarsko-dentystycznego* oraz przedmiotu *Farmakologia z farmakodynamiką* studentów kierunku *farmacja*. Kandydatka współuczestniczy w organizowaniu egzaminów z wymienionych wyżej przedmiotów, przy wykorzystaniu oprogramowania Remark Office OMR Software.

W latach 2020-2021 sprawowała opiekę nad członkami Studenckiego Koła Naukowego Farmakologii Eksperymentalnej przy Katedrze i Zakładzie Farmakologii Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu, czego efektem jest publikacja zamieszczona w *International Journal of Environmental Research and Public Health*.

Habilitantka była Promotorem 1 pracy magisterskiej. W ramach szkolenia podyplomowego wygłosiła 2 wykłady dla lekarzy, 1 wykład dla Członków Polskiego Towarzystwa Farmakologicznego oraz liczne wykłady (od 2016 r.) wraz z prowadzeniem warsztatów – 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.

W ramach działalności organizacyjnej, Habilitantka aktywnie uczestniczyła w procedurze wyboru aparatury oraz w zaprojektowaniu i zorganizowaniu pracowni badań behawioralnych w Zwierzętarni Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu oraz – w przygotowaniu specyfikacji do zakupu, a następnie uruchomieniu aparatury do badania aktywności przeciwzapalnej u myszy i szczurów.

Jest aktywnym Członkiem Polskiego Towarzystwa Farmakologicznego, Europejskiego Związku Towarzystw Farmakologicznych oraz Międzynarodowej Unii Farmakologii Podstawowej i Klinicznej. Od 2019 r. pełni funkcję Sekretarza Oddziału Wrocławskiego Polskiego Towarzystwa Farmakologicznego, jest Delegatem Oddziału Wrocławskiego na Walny Zjazd Delegatów PTF, a od 2022 r. jest Członkiem Komisji Nagród tego Towarzystwa.

Od 2016 r. pełni funkcję Sekretarza publicznych obron doktorskich przeprowadzanych na Wydziale Lekarskim Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu, a po reorganizacji – w Radzie Dyscypliny *Nauki Medyczne* tej Uczelni.

Od 2022 r. Habilitantka jest Członkiem Międzywydziałowego Zespołu Doradczego ds. Dobrostanu Zwierząt Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu, a w ramach tej działalności współorganizuje i współprowadzi wykłady oraz warsztaty w ramach Kursu dla osób uczestniczących w wykonywaniu procedur doświadczalnych z wykorzystaniem zwierząt do celów naukowych. Ponadto, udziela porad w sprawach związanych z zapewnieniem dobrostanu zwierząt, uczestniczy w opracowywaniu i dokonywaniu przeglądu wewnętrznych zasad postępowania ze zwierzętami utrzymywanymi w ośrodku, w monitorowaniu dobrostanu zwierząt utrzymywanych w ośrodku lub wykorzystywanych do celów naukowych oraz – w kontrolowaniu przeprowadzania doświadczeń i w opiniowaniu wniosków o wyrażenie zgody na przeprowadzenie doświadczenia, przed ich złożeniem do Lokalnej Komisji Etycznej do spraw Doświadczeń na Zwierzętach.

W ramach współpracy z sektorem gospodarczym, Kandydatka pełni od 2019 r. funkcję Audytora Oddziałów Hurtowni Farmaceutycznych *Ziaja Ltd Zakład Produkcji Leków* Gdańsk, wg kryterium Ustawy Prawo Farmaceutyczne oraz Rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie wymagań Dobrej Praktyki Dystrybucyjnej.

W ramach działalności popularyzującej naukę Habilitantka brała czynny udział w XVII i XVIII edycji Dolnośląskiego Festiwalu Nauki, współtworząc 5 wykładów, po czym 2 z nich prezentując.

Jest Autorem/Współautorem 3 rozdziałów w monografiach, popularyzujących wiedzę z zakresu *farmakologii* wśród lekarzy różnych specjalności.

W ramach popularyzowania nauki brała czynny udział w II edycji wydarzenia *Akcja Interakcja! Sprawdź swoje leki z farmaceutą*, zorganizowanego przez Wydział Farmaceutyczny Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu.

Prowadziła także wykłady i warsztaty ramach zadania publicznego Jednostki Samorządu Terytorialnego (Gminy Wrocław), dotyczącego promowania zdrowego stylu życia wśród młodzieży pt.: *Jedz zdrowo i kolorowo, a poczujesz się komfortowo*.

## 5. Wniosek końcowy

Oceniając pozytywnie całokształt dorobku naukowego, dydaktycznego, organizacyjnego i popularyzującego naukę dr Marty Joanny Szandruk-Bender stwierdzam, iż spełnia Ona wszystkie



formalne wymogi stawiane Kandydatom do stopnia naukowego doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu, w dyscyplinie nauki medyczne.

Jest dojrzałym pracownikiem naukowym i doświadczonym nauczycielem akademickim, przygotowanym do kształcenia młodej kadry naukowej, zaangażowanym w realizowanie zadań organizacyjnych na rzecz Wydziału i Uczelni. Znaczna część Jej dorobku naukowego to prace ogłoszone w czasopismach o zasięgu międzynarodowym, znajdujących się na liście filadelfijskiej. Jest uznanym specjalistą w dziedzinie farmakoterapii stanów zapalnych, w tym szczególnie towarzyszących nieswoistym zapaleniom jelit. Niektóre z Jej odkryć mają wartość praktyczną dla medycyny. Jej dotychczasowa działalność naukowo – badawcza jest wyrazem umiejętności prowadzenia samodzielnych badań naukowych, lecz także tworzenia zespołu badawczego i – konstruktywnej współpracy z innymi zespołami badawczymi.

Z powyższych względów przedkładam Wysokiej Radzie Dyscypliny Nauki Medyczne Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu wniosek o kontynuowanie postępowania w sprawie nadania dr Marcie Joannie Szandruk-Bender stopnia doktora habilitowanego nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne.



prof.dr hab.n.med. Krystyna Olczyk