

Recenzja

dorobku naukowego, w tym osiągnięcia naukowego będącego podstawą do wnioskowania o stopień naukowy doktora habilitowanego oraz działalności dydaktycznej i organizacyjnej doktora nauk medycznych Marty Joanny Szandruk-Bender

1. Dane biograficzne

Pani dr n. med. Marta Joanna Szandruk-Bender uzyskała tytuł zawodowy magistra farmacji na Wydziale Farmaceutycznym ówczesnej Akademii Medycznej im. Piastów Śląskich we Wrocławiu w roku 2008 i w tym roku została zatrudniona na stanowisku asystenta w Katedrze i Zakładzie Farmakologii tej Uczelni. W 2015 roku uzyskała stopień doktora nauk medycznych na Wydziale Lekarskim Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu na podstawie dysertacji pt.: „Wpływ mangiferyny na przebieg doświadczalnego zapalenia jelit u szczurów”, której promotorem był prof. dr hab. n. med. Adam Szeląg, a promotorem pomocniczym dr n. med. Anna Merwid-Ląd. Od 2017 roku do chwili obecnej pracuje na stanowisku adiunkta w macierzystej Katedrze Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu. Pani dr Marta Joanna Szandruk-Bender przed uzyskaniem stopnia doktora odbyła w 2010 roku 2-tygodniowy staż naukowy w Zakładzie Farmakologii Instytutu Farmakologii im. Jerzego Maja Polskiej Akademii Nauk w Krakowie pod kierownictwem prof. dr hab. Małgorzaty Filip, podczas którego zapoznawała się tak metodyką prowadzenia wybranych badań behawioralnych u myszy i szczurów jak i niektórymi technikami z zakresu immunohistochemii, mikroskopii fluorescencyjnej i pomiarów ekspresji białek. Uzyskane umiejętności pozwoliły na uczestniczenie w wieloosrodkowym projekcie badawczym (grant nr POIG.01.03.01-00-133/08), co zaowocowało opublikowaniem 2 oryginalnych prac naukowych oraz otrzymaniem jednego patentu (patent nr PL-217021 z dnia 21.11.2013 r.). Natomiast po uzyskaniu stopnia doktora Pani dr Marta Szandruk-Bender odbyła w 2020 roku miesięczny staż naukowy w Katedrze Biostruktury i Fizjologii Zwierząt Uniwersytetu Przyrodniczego we Wrocławiu pod kierownictwem prof. dr hab. Macieja Janeczka, podczas którego zapoznawała się z technikami badań na hodowlach komórkowych in vitro. Staż ten zaowocował Jej udziałem w wieloosrodkowym 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 UMW i macierzystą Katedrę, a wyniki tej współpracy zostały opublikowane w specjalistycznym czasopiśmie naukowym (B. Wiatrak, P. Sobierajska, **M. Szandruk-Bender**, P. Jawień, M. Janeczek, M. Dobrzyński, P. Pistor, A. Szeląg, R. J. Wiglusz. Nanohydroxyapatite as a biomaterial for peripheral nerve regeneration after mechanical damage - in vitro study. Int J Mol Sci. 2021, 22 (9), 4454.). Wszystkie te staże zaowocowały więc nabyciem odpowiednich umiejętności korzystania z metod, które Habilitantka wykorzystywała w badaniach przez Nią wykonywanych spełniając tym samym wg mojej opinii **warunek prowadzenia badań w 2 jednostkach naukowych.**

Pani dr Marta Szandruk-Bender jest członkiem redakcji (Review Editor) czasopisma „Frontiers in Pharmacology” (sekcja “Gastrointestinal and Hepatic Pharmacology”) (Frontiers Media) oraz członkiem Reviewer Board w czasopiśmie „International Journal of Molecular Sciences” (MDPI).

Habilitantka pełniła funkcję recenzenta 30 artykułów naukowych w większości czasopismach o wysokim współczynniku wpływu, np. Annals of Clinical Case Reports, Biomedicines, Cells, Current Computer-Aided Drug Design, Frontiers in Pharmacology, International Journal of Molecular Sciences, Microorganisms, Nutrients, Pharmaceuticals.

Jest członkiem Polskiego Towarzystwa Farmakologicznego, w którym od 2019 r. pełni funkcję sekretarza Oddziału Wrocławskiego, a od 2022 r. jest członkiem Komisji Nagród tegoż Towarzystwa.

2. Ocena dorobku naukowego

Dorobek naukowy Pani dr n. med. Marty Szandruk-Bender jest spójny w tym sensie, że koncentruje się wokół badań mechanizmów związanych z patofizjologicznymi podstawami powstawania i leczenia różnych chorób przewodu pokarmowego (np. choroba Leśniowskiego-Crohna, wrzodziejące zapalenie jelita grubego) jako schorzeń o podłożu zapalnym, wraz z ich dalszymi implikacjami, oceniając profil farmakologiczny stosowanych zarówno substancji pochodzenia roślinnego jak i syntetycznego w warunkach doświadczalnych.

Główne osiągnięcie naukowe dr n. med. Marty Joanny Szandruk-Bender, które jest podstawą do wnioskowania o stopień naukowy doktora habilitowanego, składa się z cyklu czterech oryginalnych prac doświadczalnych oraz jednej meta-analizy, opublikowanych w latach 2020-2022 o łącznym współczynniku oddziaływania **IF= 28.270**.

Poza cyklem publikacji wybranych jako podstawę ubiegania się o stopień naukowy doktora habilitowanego znajduje się jeszcze 19 publikacji oryginalnych z listy filadelfijskiej o łącznym współczynniku wpływu **IF=70.266**. Natomiast przed uzyskaniem stopnia doktora Habilitantka opublikowała 4 prace o współczynniku wpływu **IF=4.426**.

Ponadto dr n. med. Marta Szandruk-Bender jest współautorem jednego przyznanego patentu (PL-217021 z dnia 21.11.2013 „Zastosowanie preparatu fosfolipidowego z żółtka jaj”).

Ocena parametryczna całego dorobku to IF=98.536 i punktacja MNiSW/MEiN=2226.

Przed uzyskaniem stopnia doktora Pani dr n. med. Marta Szandruk-Bender przedstawiła 4 wykłady (doniesienia ustne) na konferencjach o zasięgu krajowym, a po uzyskaniu stopnia doktora jeden. Sumarycznie przedstawiała wyniki swoich badań na 4 zagranicznych konferencjach naukowych oraz 29 doniesień na międzynarodowych i krajowych konferencjach naukowych organizowanych w Polsce.

Publikacje Pani dr n. med. Marty Szandruk-Bender według zamieszczonej analizy bibliometrycznej na dzień 19 maja 2023 roku były cytowane **141 razy** (wg Web of Science), **indeks Hirscha** wynosił 7.

Prace te wzbudzają zainteresowanie naukowców i są ciągle aktualne, bowiem całkowita liczba cytowań wzrosła ostatnio do **177** (wg Scopus - na dzień 22.01.2024).

a/działalność naukowa przed uzyskaniem stopnia doktora

Pierwsze prace z autorstwem Habilitantki zostały opublikowane w zakresie tematyki związanej z procesem zapalnym, w tym schorzeń przewodu pokarmowego oraz ich farmakoterapii, jako prace o charakterze przeglądowym. Kolejne prace były owocem wykonywania badań behawioralnych przez Habilitantkę na szczurach w ramach wieloosrodkowego projektu OVOCURA w których zauważono, że będący przedmiotem badań biopreparat wzbogaconych owofosfolipidów w nienasycone kwasy tłuszczowe wykazywał działanie przeciwłękowe bez efektu przeciwdepresyjnego w warunkach doświadczalnych (Rutkowska M, Trocha M, **Szandruk M**, Słupski W, Rymaszewska J. 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;68(8):685-688; Rutkowska M, Słupski W, Trocha M, **Szandruk M**, Rymaszewska J. The anxiolytic activity of n-3 PUFAs enriched egg yolk phospholipids in rat behavioral studies. *Pharmazie*. 2016;71(11):655-659). W tym okresie dr n. med. Marta Szandruk-Bender uczestniczyła również w badaniach nad poszukiwaniem nowych sposobów, które mogłyby zapobiegać lub łagodzić przebieg działań niepożądanych pojawiających się podczas standardowej terapii klasycznymi cytostatykami np. cyklofosfamidem. W rezultacie tych badań stwierdzono, że sól sodowa kwasu moryno-5'-sulfonowego jako związek

flawonoidowy o aktywności antyoksydacyjnej i przeciwzapalnej chronił przed niektórymi indukowanymi przez cyklofosfamid zmianami parametrów stresu oksydacyjnego wątrobie, zmniejszając jednocześnie biegunkę u zwierząt doświadczalnych i zapobiegając występowaniu neoplazji jelitowej, co opublikowano w dwóch pracach (Merwid-Ląd A, Trocha M, Chlebda-Sieragowska E, Sozański T, **Szandruk M**, Magdalan J, Książczyńska D, Pieśniewska M, Fereniec-Golębiewska L, Kwiatkowska J, Szelać A. The impact of morin, a natural flavonoid, on cyclophosphamide-induced changes in the oxidative stress parameters in rat livers. *Adv Clin Exp Med*. 2014;23(4):505-509; Merwid-Ląd A, Książczyńska D, Haloń A, Chlebda-Sieragowska E, Trocha M, **Szandruk M**, Sozański T, Magdalan J, Kopacz M, Kuźniar A, Nowak D, Pieśniewska M, Szelać A. Impact of morin-5'-sulfonic acid sodium salt on cyclophosphamide-induced gastrointestinal toxicity in rats. *Pharmacol Rep*. 2015;67(6):1259-1263). W omawianym okresie Habilitantka jednak swoje główne zainteresowania zwróciła w kierunku chorób zapalnych przewodu pokarmowego, a zwłaszcza nieswoistych zapaleń jelit i ich farmakoterapii, włączając w to ciągle trwające zainteresowania substancjami pochodzenia naturalnego o takich właściwościach. Ukoronowaniem tych prac było wyizolowanie przez Nią z kłaczy *Belamcanda chinensis* polifenolu zwanego magniferyną i określenie jego wpływu na wystąpienie zmian zapalnych w modelu eksperymentalnego zapalenia jelit u szczurów, stwierdzając działanie ochronne tego związku na jelita szczurów w przebiegu ich uszkodzenia, wykazując działanie przeciwzapalne korelujące ze zmniejszeniem stężeń TNF- α , IL-17, wraz z działaniem antyoksydacyjnym. Wyniki tych badań przedstawiła w obronionej z wyróżnieniem rozprawie doktorskiej, które zostały następnie opublikowane (**Szandruk M**, Merwid-Ląd A, Szelać A. The impact of mangiferin from *Belamcanda chinensis* on experimental colitis in rats. *Inflammopharmacology*. 2018;26(2):571-581).

b/ działalność naukowa po uzyskaniu stopnia doktora

Od uzyskania stopnia doktora działalność naukowa dr Marty Szandruk-Bender była różnicowana, choć pojawiają się w niej wątki widoczne w poprzednim okresie jak np. badania związane procesami zapalnymi jelit i ich leczeniem, ale także tematyka zapobiegania czy zwalczania objawów niepożądanych pojawiających się podczas farmakoterapii.

Do tematyki związanej z procesami zapaleń jelit należą powikłania prowadzące do zaburzeń gęstości mineralnej kości, co skłoniło Habilitantkę do badań we współpracy z dr hab. n. med. Beatą Nowak, w których oceniano wpływ mangiferyny (związku, którym zajmowała się w pracy doktorskiej), na wywołaną owariektomią osteopenię u zwierząt doświadczalnych. Zauważono, że ten polifenol posiada aktywność przeciwosteoporotyczną i hamującą wzrost masy ciała szczurów wywołany niedoborem estrogenów (Nowak B, Matuszewska A, **Szandruk M**, Matkowski A, Woźniak D, Zduniak K, Rzeszutko M, Landwójtowicz M, Jędrzejuk D, Piasecki T, Kwiatkowska J, Bolanowski M, Szelać A. Effect of long-term administration of mangiferin from *Belamcanda chinensis* on bone metabolism in ovariectomized rats. *J Funct Food*. 2018; 46:12-18). Tematyka procesów zapalnych jako podłoża innych chorób i ich zwalczania pojawiła się również w 2 pracach opublikowanych przez Habilitantkę jako współautora. Do nich należało określanie profilu działania nowych pochodnych pirolo[3,4-d]pirydazynonu i 1,2-tiazyny w modelu neurozapalenia *in vitro* symulowanym preinkubacją z bakteryjnym lipopolisacharydem lub supernatantem z hodowli komórkowej mikrogleju THP-1, wskazując na ich możliwości neuroregeneracyjne (Wakulik K, Wiatrak B, Szczukowski Ł, Bodetko D, **Szandruk-Bender M**, Dobosz A, Świątek P, Gąsiorowski K. Effect of Novel Pyrrolo[3,4-d]pyridazinone Derivatives on Lipopolysaccharide-Induced Neuroinflammation. *Int J Mol Sci*. 2020;21(7):2575; Wiatrak B, Krzyżak E, Szczęśniak-Sięga B, **Szandruk-Bender M**, Szelać A, Nowak B. Effect of tricyclic 1,2-thiazine derivatives in neuroinflammation induced by preincubation with lipopolysaccharide or coculturing with microglia-like cells. *Pharmacol Rep*. 2022;74(5):890-908). Do podobnej szeroko rozumianej problematyki procesu zapalnego i jego ograniczania można zaliczyć badania, w których dr Marta Szandruk-Bender jako współautor wykazała zdolność nanohydroksyapatytu domieszkowanego litem oraz litem i europem do działania neuroregeneracyjnego w warunkach *in vitro* (Wiatrak B, Sobierajska P, **Szandruk-Bender M**, Jawien P, Janeczka M, Dobrzyński M, Pistor P, Szelać A, Wiglusz RJ. Nanohydroxyapatite as a Biomaterial for

Peripheral Nerve Regeneration after Mechanical Damage-In Vitro Study. *Int J Mol Sci.* 2021;22(9):4454). Natomiast przykładem rozwijania tematyki powstawania i zapobiegania indukowanych podawaniem leków objawów niepożądanych były badania prowadzone we współpracy z dr n. med. Agnieszką Matuszewską nad wpływem długotrwałego podawania takich leków jak pantoprazol, efawirenz, tenofovir czy stiripentol na tkankę kostną u szczurów, w których wykazano pojawienie się zaburzonej mikroarchitektury, negatywnych właściwości biomechanicznych czy upośledzenie mineralizacji tkanki kostnej, co przedstawiono w 3 pracach z Habilitantki współautorstwem (Matuszewska A, Nowak B, Rzeszutko M, Zduniak K, **Szandruk M**, Jędrzejuk D, Landwójtowicz M, Bolanowski M, Pieśniewska M, Kwiatkowska J, Szela A. Effects of long-term administration of pantoprazole on bone mineral density in young male rats. *Pharmacol Rep.* 2016;68(5):1060-1064; Matuszewska A, Nowak B, Nikodem A, Jędrzejuk D, Szkudlarek D, Zduniak K, Filipiak J, **Szandruk-Bender M**, Tomkalski T, Ceremuga I, Bolanowski M, Szela A. Effects of efavirenz and tenofovir on bone tissue in Wistar rats. *Adv Clin Exp Med.* 2020;29(11):1265-1275; Matuszewska A, Nowak B, Nikodem A, Merwid-Ląd A, Wiatrak B, Tomkalski T, Jędrzejuk D, Szela E, Sozański T, Danielewski M, Jawień P, Ceremuga I, **Szandruk-Bender M**, Bolanowski M, Filipiak J, Szela A. Antiepileptic stiripentol may influence bones. *Int J Mol Sci.* 2021;22(13):7162). Do badań związanych z tematyką indukowanych podawaniem leków pojawiania się objawów niepożądanych należał problem także możliwości zmniejszania toksyczności cyklofosfamidu, a więc leku którym Habilitantka zajmowała się już przed doktoratem. Współpracując z dr n. med. Annę Merwid-Ląd wykazała, że związek flawonoidowy, którym była sodowa kwasu moryno-5'-sulfonowego, zapobiegał zmianom morfologicznym wywołanym cyklofosfamidem w układzie rozrodczym samców szczurów oraz w pęcherzach moczowych szczurów obu płci (Merwid-Ląd A, Książczyńska D, Haloń A, Szkudlarek D, Trocha M, **Szandruk-Bender M**, Matuszewska A, Nowak B, Sozański T, Kuźniar A, Szela A. Morin-5'-sulfonic acid sodium salt (NaMSA) attenuates cyclophosphamide-induced histological changes in genitourinary tract in rats-short report. *Pharmaceuticals (Basel).* 2021;14(3):192). Podobne właściwości zmniejszające objawy niepożądane wykryła jako współautor w badaniach nad wpływem karwedilolu na urotoksyczność wywołaną cyklofosfamidem u szczurów, w których wykazano zdolność przywracania czynności nerek przez ten niespecyficzny beta-bloker oraz jego korzystny wpływ na parametry stresu oksydacyjnego i mediatory stanu zapalnego w uszkodzonych nerkach zwierząt doświadczalnych (Merwid-Ląd A, Ziolkowski P, **Szandruk-Bender M**, Matuszewska A, Szela A, Trocha M. Effect of a low dose of carvedilol on cyclophosphamide-induced urinary toxicity in rats - a comparison with mesna. *Pharmaceuticals (Basel).* 2021;14(12):1237).

Tak więc Habilitantka w okresie od otrzymania stopnia doktora brała udział w wielu badaniach o dość rozległej tematyce jako główny badacz, tym samym uczestnicząc **istotnie w licznych osiągnięciach naukowych** co znalazło wyraz w opublikowaniu, oprócz prac zaliczonych do cyklu, 15 prac oryginalnych z listy filadelfijskiej o łącznym współczynniku wpływu **IF= IF=65.840**. Prace te są cytowane, co świadczy o ich wadze i oddźwięku jaki znajdują w międzynarodowej społeczności naukowej.

3. Ocena osiągnięcia naukowego będącego podstawą do wnioskowania o stopień naukowy doktora habilitowanego.

Osiągnięcie naukowe będące podstawą ubiegania się o stopień naukowy doktora habilitowanego stanowi cykl publikacji pod wspólnym tytułem: **”Badania działania nowych związków organicznych na oś Th17/Treg i IL-23/Th17 oraz poszukiwanie zależności między nieswoistymi zapaleniami jelit a chorobami neurodegeneracyjnymi”**. Cykl ten tworzą cztery oryginalne prace doświadczalne i jedna publikacja stanowiąca meta-analizę, opublikowane w latach 2020-2022 o łącznym współczynniku oddziaływania **IF= 28.270**. Udział dr n. med. Marty Szandruk-Bender w tych publikacjach należy uznać jako dominujący (we wszystkich pracach jest pierwszym autorem) i zgodnie z oświadczeniem obejmował zarówno koncepcję prac, projekty

eksperymentów, wykonanie analiz, opracowanie wyników i ich interpretację, przygotowanie prac do druku i korespondencję z wydawnictwem razem z odpowiedziami pytania zawarte w recenzjach (korespondencja wg danych zamieszczonych w udostępnionych artykułach). Z obowiązku recenzenta pragnę zauważyć, że dla publikacji nr 3 z cyklu brak jest oświadczenia podpisanego przez jednego ze współautorów tej pracy tj. lek. med. Danuty Szkudlarek.

Wkład indywidualny Habilitantki w powstanie tych publikacji nie budzi zastrzeżeń i świadczy o Jej udziale jako lidera zespołu. Wyniki badań będące podstawą ubiegania się o stopień doktora habilitowanego zostały opublikowane w takich czasopismach z Listy Filadelfijskiej jak (w kolejności podanej w otrzymanej dokumentacji): (1) *Oxidative Medicine and Cellular Longevity* (2020), (2) *International Journal of Molecular Sciences* (2020), (3) *Journal of Inflammation Research* (2021), (4) *International Journal of Molecular Sciences* (2022), (5) *Journal of Clinical Medicine* (2022).

Nieswoiste zapalenia jelit (NZJ) to określenie generalnie opisujące dwie choroby: chorobę Leśniowskiego-Crohna oraz wrzodziejące zapalenie jelita grubego. Ich cechą dominującą i charakterystyczną jest występowanie przewlekłego stanu zapalnego przewodu pokarmowego. Ten stan zapalny jest przyczyną wielu zmian prowadzących do uszkodzenia ścian przewodu pokarmowego, powodujących ból, biegunki, zaburzenia wchłaniania składników odżywczych, a czasem skrajnie wyrażających się powikłaniami wymagającymi leczenia chirurgicznego. Precyzyjne i jednocześnie jednoznaczne przyczyny powstawania NZJ nie są dotąd znane. Wiadomo, że do rozwoju tych chorób dochodzi tak zarówno ze względu na istnienie predyspozycji genetycznych jak i działania czynników środowiskowych. Przypuszcza się również, że podłożem tych chorób mogą być zaburzenia aktywności układu immunologicznego, a obecnie jedną z wiodących hipotez jest nieprawidłowa reakcja skierowana przeciwko bakteriom wchodzącym w skład flory jelitowej. Celem leczenia NZJ jest łagodzenie lub usunięcie objawów choroby (tzw. remisja kliniczna). Jednak mimo wprowadzenia do leczenia nowych leków biologicznych np. anty-TNF (influximab, adalimumab, golimumab), anty-integrinowych (vedolizumab), przeciw interleukinowych 12/23, 23 (ustekinumab), inhibitorów kinaz janusowych (tofacitinib, upadacitinib) ich skuteczność jest przedmiotem ciągłej oceny klinicznej, a ryzyko powikłań pojawienia się w postaci np. infekcji wirusowych i bakteryjnych czy arytmii jest ich poważnym ograniczeniem stosowania niektórych z nich.

Na tym tle podjęcie przez Habilitantkę badań nad poszukiwaniem nowych środków, które mogłyby znaleźć w przyszłości zastosowanie w leczeniu i hamowaniu dolegliwości związanych z NZJ było interesujące i celowe. Dr Marta Szandruk-Bender w przedstawionym osiągnięciu naukowym starła się odpowiedzieć na pytania: czy wyciąg irydoidowo-polifenolowy z owoców derenia właściwego (*Cornus mas* L.) oraz wyizolowany z niego kwasu loganowy wpływa na przebieg eksperymentalnego zapalenia jelit wywołanego podaniem TNBS u szczurów, czy nowe związki z grupy 1,3,4-oksadiazolowych pochodnych pirolo[3,4-d]pirydazynonu wpływają na reakcje u zwierząt wywołane różnego rodzaju bólem, czy te substancje w zapaleniu wywołanym TNBS wpływają na cytokiny i czynniki transkrypcyjne osi Th17/Treg oraz w oparciu o przeprowadzoną meta-analizę czy istnieje związek pomiędzy występowaniem NZJ a występowaniem chorób neurodegeneracyjnych np. takich jak choroba Alzheimera czy choroba Parkinsona.

Odpowiedzi na te pytania dr Marta Szandruk-Bender postanowiła udzielić na podstawie wyników przeprowadzonych eksperymentów z wykorzystaniem właściwie dobranego modelu doświadczalnego zapalenia jelit u szczurów, wywołanego podaniem kwasu 2,4,6-trinitrobenzenosulfonowego (TNBS), ze względu na duże podobieństwo objawów jak i parametrów biochemicznych czy immunologicznych do występujących u pacjentów z NZJ.

Wykazała w pierwszej pracy z cyklu, że wielokrotne podawanie (16x) wyciągu irydoidowo-polifenolowego z owoców derenia w najwyższej zastosowanej dawce (100 mg/kg, p.o.) łagodziło przebieg eksperymentalnego zapalenia jelit, co Habilitantka tłumaczyła powiązaniem z wpływem na regulację osi IL-23/Th17 i białek warstwy śluzowej nabłonka jelitowego, których ekspresja jest rozregulowana w przebiegu NZJ (Szandruk-Bender M. et al. 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;2020:7697851). Jednocześnie zauważyła, że kwas loganowy, jako występujący w największej ilości przedstawiciel irydoidów w wyciągu, nie wykazywał takich właściwości stąd konkluzja, którą Habilitantka podsumowała działanie wyciągu, słusznie wskazywała, iż najprawdopodobniej inne składniki lub synergizm fitozwiązków zawartych w badanym wyciągu odpowiadały za oceniany jego profil farmakologiczny.

W drugiej, trzeciej i czwartej pracy z cyklu dr Marta Szandruk-Bender oceniała aktywność przeciwbólową i przeciwzapalną nowych związków z grupy 1,3,4-oksadiazolowych pochodnych pirolo[3,4-d]pirydazynonu, które zostały zsyntetyzowane w Katedrze i Zakładzie Chemii Leków Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu. I tak w drugiej pracy z cyklu oceniała dawko-zależne działanie przeciwbólowe wybranych uprzednio związków nazywanych 10b i 13b z zastosowaniem testu uniesienia ogona (tail-flick) u szczurów i testu formalinowego u myszy w porównaniu do substancji referencyjnych, którymi były odpowiednio morfina i indometacyna (Szandruk-Bender M. et al. 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;21(24):9685). Stwierdziła, że najsilniejsze działanie przeciwbólowe wykazywał związek 13b w dawce 20 mg/kg (p.o.), co Habilitantka przypisywała znanej dla tej grupy związków selektywności hamowania cyklooksygenazy-2 oraz otrzymanym w przeprowadzonych badaniach obniżeniu stężeń prostaglandyny PGE2 i mieloperoksydazy (MPO), jednocześnie wykazując brak gastrotoksyczności związków 10b i 13b. Kontynuacją było podjęcie przez dr Martę Szandruk-Bender dalszych badań nad oszacowaniem profilu działania przeciwzapalnego tych związków. Stwierdziła, że oba związki 10b i 13b po podaniu dożołądkowym, wykazywały aktywność przeciwzapalną w teście indukowanego karageniną zapalenia łapy u szczurów z zastosowaniem pletyzmometru, a ich mechanizm działania był związany ze zmniejszeniem stężeń ocenianych parametrów stanu zapalnego (PGE2, TNF- α i MPO) w połączeniu z zmniejszeniem nacieku komórek zapalnych w tkankach objętych badaniem (Szandruk-Bender M. et al. 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;14:5739-5756). Jednocześnie na podstawie prowadzonej analizy wyników przy pomocy tzw. wielokryterialnej analizy decyzyjnej (MCDA) Habilitantka postulowała, że związek 13b w całym zakresie badanego profilu (zwłaszcza w dawce 20 mg/kg, p.o.) prezentował korzystniejszy stosunek korzyści do ryzyka niż związek 10b, zwłaszcza w odniesieniu do działania związku referencyjnego, którym była indometacyna. Pozytywny przeciwzapalny profil farmakologiczny związków z grupy 1,3,4-oksadiazolowych pochodnych pirolo[3,4-d]pirydazynonu, a zwłaszcza substancji 10b i 13b skłonił dr Martę Szandruk-Bender do określenia działania tych związków w modelu doświadczalnego zapalenia jelit u szczurów, wywołanego podaniem TNBS. W badaniach tych, na które otrzymała finansowanie ze źródeł zewnętrznych (NCN - Miniatura 3, grant nr DEC-2019/03/X/NZ7/01804) stwierdziła, że obie te substancje oraz dodatkowo związek pochodzący również z tej grupy nazwany 7b łagodzą zapalenie jelit w zastosowanym modelu NZJ, a ich działanie (zwłaszcza 7b i 13b) powiązała ze zmniejszeniem stężeń takich prozapalnych cytokin dla limfocytów Th 17 jak IL-6, IL-23, IL-17, TNF- α w supernatantach z homogenatów tkanek jelit oraz ze zmniejszeniem ekspresji czynników transkrypcyjnych limfocytów Th17 tj. ROR γ t i STAT3 w tkance jelit (Szandruk-Bender M. et al.

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;23(17):9897). Otrzymane wyniki tych badań Habilitantka słusznie skonstruowała, iż profil tych związków może stanowić obiecującą strategię terapeutyczną w stanach zapalnych wywołanych zaburzeniem równowagi Th17/Treg, które występuje NZJ, co wydaje się może stanowić asumpt do podjęcia badań klinicznych.

Natomiast w piątej pracy z cyklu dr n. med. Marta Szandruk-Bender wraz ze współautorami wykonała meta-analizę biorąc pod uwagę hipotezę wynikającą z istnienia tzw. osi jelito-mózg, w której założono, że przewlekłe zapalenie jelit może przyczyniać się do powstawania chorób neurodegeneracyjnych (**Szandruk-Bender M**, Wiatrak B, Szela A. The risk of developing Alzheimer's disease and Parkinson's disease in patients with inflammatory bowel disease: a meta-analysis. *J Clin Med.* 2022;11(13):3704). Po właściwie przeprowadzonym wnioskowaniu meta-analizą objęto 8 spośród 2402 zgromadzonych i przeanalizowanych badań z zakresu lat 1977–2018. Na podstawie danych z publikacji dotyczących pacjentów z NZJ oraz bez NZJ połączonych z występowaniem choroby Alzheimera oraz Parkinsona po zastosowaniu odpowiednich dla tego typu badań narzędzi (test jakości włączonych badań za pomocą skali NOS (ang. Newcastle-Ottawa scale), ocena stronniczości i heterogeniczności (z wykorzystaniem testu Egger'a i wykresów L'Abbé, odpowiednio) wykazała, że tak pacjenci z chorobą Leśniowskiego-Crohna, jak i wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego są bardziej narażeni na rozwój choroby Alzheimera i choroby Parkinsona w porównaniu z populacją bez NZJ (nie znajdując wpływu płci lub wieku). Habilitantka skonstruowała wyniki tych badań wskazując, że chociaż mechanizm leżący u podstaw tej korelacji jest nieznany, to jednak choroby NZJ zwiększają ryzyko zachorowalności na choroby neurodegeneracyjne np. chorobę Alzheimera czy Parkinsona i tym samym wynikającą z tego implikację, iż stosowanie skutecznej farmakoterapii NZJ może być pomocne w zapobieganiu procesom neurodegeneracyjnym.

Zakres badań, które prowadziła Habilitantka w zespole był bardzo szeroki, generalnie spójny tematycznie i wymagał zastosowania odpowiednich modeli badawczych. Badania wymagały nowoczesnej aparatury i znajomości najnowszych metod analitycznych oraz umiejętności wykonania i/lub oceny wyników precyzyjnych analiz, w tym z zakresu nie tylko klasycznej farmakodynamiki ale i z zakresu biologii molekularnej czy informatycznej.

Podsumowanie

Przeprowadzone przez dr n. med. Martę Szandruk-Bender badania naukowe będące przedmiotem tzw. osiągnięcia naukowego dotyczyły poszukiwania nowych substancji o działaniu przeciwzapalnym, które mogłyby być stosowane w leczeniu nieswoistych chorób zapalnych jelit. Otrzymane przez Nią wyniki pozwalają stwierdzić, że źródłem takich przyszłych leków mogą być substancje znajdujące się w wyciągach pochodzących z roślin np. z owoców derenia właściwego czy związki grupy 1,3,4-oksadiazolowych pochodnych pirolo[3,4-d] pirydazynonu, a prowadzona skuteczna farmakoterapia chorób NZJ może zmniejszyć w przyszłości zachorowalność na choroby neurodegeneracyjne np. chorobę Alzheimera czy Parkinsona. Trzeba podkreślić, że podjęcie takich badań było w wielu elementach nowatorskie i wymagało znajomości nowoczesnych technik badawczych i odpowiedniej aparatury do badań. Habilitantka poprzez zdobycie odpowiednich umiejętności i współpracy nie tylko z pracownikami macierzystej Uczelni, ale również z innymi krajowymi jednostkami np. Arboretum i Zakład Fizjografii w Bolestraszcach czy Uniwersytetem Przyrodniczym we Wrocławiu, Uniwersytetem Rzeszowskim była dobrze przygotowana.

Podjęty przez Habilitantkę temat jest niezwykle ważny tak z punktu widzenia poznawczego, jak i ewentualnych zastosowań klinicznych.

4. Działalność dydaktyczna

Habilitantka ma doświadczenie w prowadzeniu zajęć dydaktycznych odbywając ćwiczenia i seminaria z farmakologii dla studentów III roku Wydziału Lekarskiego, dla studentów III roku Wydziału Lekarsko-Stomatologicznego oraz dla studentów IV roku Wydziału Farmaceutycznego (kierunek farmacja) macierzystego Uniwersytetu. Była także promotorem jednej pracy magisterskiej wykonanej przez studenta kierunku farmacja Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu (2021 r.).

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, co zaowocowało opublikowaniem jednej pracy naukowej.

Prowadziła od 2016 roku 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 innych uczelni wyższych.

W ramach upowszechniania wiedzy z zakresu farmakologii brała czynny udział w XVII i XVIII edycji Dolnośląskiego Festiwalu Nauki (2014 i 2015 r.), będąc współautorem 5 wykładów poruszających tematykę fitofarmakologii oraz bezpieczeństwa farmakoterapii u osób starszych, a także prezentując 2 z nich. Ponadto była autorem i współautorem rozdziałów w monografiach naukowych popularyzujących wiedzę z zakresu farmakologii wśród lekarzy różnych specjalności, w tym lekarzy medycyny sportowej. Angażowała się w promowanie zdrowego stylu życia wśród młodzieży w ramach działania pt.: „Jedz zdrowo i kolorowo, a poczujesz się komfortowo” (2016 r.). dla Jednostki Samorządu Terytorialnego – Gminy Wrocław.

5. Działalność organizacyjna

Pani dr n. med. Marta Joanna Szandruk-Bender **była kierownikiem 1 projektu finansowanego przez NCN**, a mianowicie:

- MINIATURA 3, grant nr DEC-2019/03/X/NZ7/01804 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”.

Ponadto kierowała dwoma projektami przyznanymi w ramach subwencji Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu (grant nr PbmN 139 - dla młodych naukowców - 2014-2016 r., projekt nr SUBZ.A080.22.076 – 2022 r.).

Była wykonawcą grantu nr POIG.01.03.01-00-133/08 pt.: „Innowacyjne technologie produkcji biopreparatów na bazie nowej generacji jaj (OVOCURA)”, którego koordynatorem był prof. dr hab. Tadeusz Trziszka (Lider Klastra NutriBioMed). Wielokrotnie (6 razy) uczestniczyła jako wykonawca w innych projektach sfinansowanych w ramach subwencji Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu.

Działalnością organizacyjną trzeba też nazwać umiejętność nawiązania współpracy z jednostkami naukowymi nie tylko macierzystej Uczelni, ale także krajowymi renomowanymi jednostkami naukowymi np. Arboretum i Zakładem Fizjografii w Bolestraszcach, Instytutem Niskich Temperatur i Badań Strukturalnych im. Włodzimierza Trzebiatowskiego Polskiej Akademii Nauk We Wrocławiu, Politechniką Rzeszowską (Zakład Chemii Nieorganicznej i Analitycznej), Uniwersytetem Przyrodniczym we Wrocławiu (Katedra Biostruktury i Fizjologii Zwierząt, Katedra Epizootiologii z Kliniką Ptaków i Zwierząt Egzotycznych, Katedra Patologii, Katedra Rozwoju Funkcjonalnych Produktów Żywnościowych, Katedra Technologii Owoców, Warzyw i Nutraceutyków Roślinnych), co zaowocowało nie tylko publikacjami przedstawionymi

przez Habilitantkę w ramach przedstawianego osiągnięcia naukowego, ale też innymi opublikowanymi pracami stanowiącymi Jej dorobek naukowy (osiągnięcia naukowe).

6. Wniosek końcowy

Podsumowując działalność naukową, dydaktyczną i organizacyjną stwierdzam, że Habilitantka jest dojrzałym pracownikiem naukowym zdolnym do samodzielnego rozwiązywania problemów badawczych, kierowania zespołem naukowym, kształcenia młodej kadry naukowej i skutecznego publikowania w czasopismach naukowych o zasięgu międzynarodowym. Wysoko oceniam merytoryczną wartość rozprawy habilitacyjnej jako osiągnięcia naukowego łączącego rzetelność i nowoczesność warsztatu badawczego, aspekty poznawcze z elementami aplikacyjnymi dotyczące poszerzenia istniejącej wiedzy na temat struktur aktywnych warunkujących działanie przeciwzapalnie i możliwych do przyszłego wykorzystania w leczeniu chorób układu pokarmowego o podłożu zapalnym.

Przedstawione do recenzji **główne osiągnięcie naukowe jak i inne osiągnięcia naukowe** oraz pozostała aktywność Kandydatki **odpowiada wymogom ustawowym** (Dz.U.2023.0.742, art. 219 ust. 1 pkt. 2), co upoważnia mnie do przedłożenia wniosku Radzie Dyscypliny Nauki Medyczne Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu o **przyjęcie całości rozprawy i dopuszczenie** Pani Marty Joanny Szandruk-Bender do dalszych etapów postępowania habilitacyjnego i nadania stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne.

Poznań, 28.01.2024


Prof. dr hab. Przemysław Mikołajczak