

Recenzja

Dorobku naukowego, osiągnięcia naukowego będącego podstawą do wnioskowania o stopień naukowy doktora habilitowanego, działalności dydaktycznej i organizacyjnej dr nauk medycznych Tomasza Sozańskiego.

1. Dane biograficzne.

Pan dr med. Tomasz Sozański uzyskał tytuł zawodowy lekarza medycyny na Wydziale Lekarskim Akademii Medycznej im. Piastów Śląskich we Wrocławiu w roku 1998. Następnie po odbyciu stażu podyplomowego w Państwowym Szpitalu Klinicznym nr 4 we Wrocławiu został przyjęty na studia doktoranckie, które ukończył w 2003 roku Katedrze i Zakładzie Radiologii macierzystej Uczelni i po przedstawieniu dysertacji pt. „Zastosowanie cholangiopankreatografii rezonansu magnetycznego w rozpoznawaniu chorób dróg żółciowych i trzustki” w tym samym roku otrzymał stopień doktora nauk medycznych. Promotorem rozprawy doktorskiej był prof. dr hab. n. med. Krzysztof Moroń. Następnie po dwuletnim zatrudnieniu się (2003-2004) jako rezydent w Państwowym Szpitalu Klinicznym nr 1 we Wrocławiu, w kolejnych dwóch latach pracował na stanowisku ds. medycznych w pionie badawczo rozwojowym, dziale rejestracji i badań klinicznych leków w Przedsiębiorstwie Produkcji Farmaceutycznej Hasco-Lek S.A. we Wrocławiu. Z Uniwersytetem Medycznym we Wrocławiu związał się zawodowo od października 2006 roku, gdzie do chwili obecnej pracuje na etacie adiunkta w Katedrze i Zakładzie Farmakologii na Wydziale Lekarskim.

Habilitant był członkiem Polskiego Lekarskiego Towarzystwa Radiologicznego w latach 2000-2004 oraz Polskiego Towarzystwa Farmakologicznego (2006-2016), gdzie w ramach działalności tego towarzystwa był członkiem Komitetu Organizacyjnego XVI International Congress of the Polish Pharmacological Society i The Sixteenth Days of Neuropsychopharmacology, Wrocław, 6-8.09.2007. Ponadto w ramach aktywności jako członek tych towarzystw wygłosił dwa referaty specjalistyczne.

Pan dr Tomasz Sozański odbył w ramach programu Socrates/Erasmus w 2001 roku 3 miesięczny staż naukowy w Università degli Studi di Perugia, w Perugii we Włoszech (pod kierownictwem Profesora Francesco Lupattelli'ego) oraz w 2013 roku 8 miesięczny staż naukowy w firmie AlgaeLabs Sp. z o.o. w ramach projektu realizowanego przez Wrocławskie Centrum Badań EIT+, współfinansowanego ze środków Unii Europejskiej w ramach Europejskiego Funduszu Społecznego. Ponadto w 2002 roku był stypendystą fundacji Emila Niedźwirskiego w ramach którego współpracował z Allgemeines Krankenhaus der Stadt Wien, Universitätsklinik für Radiodiagnostik, kierownik Univ. Prof. Dr. Gerhard Lechner (precyzyjnie Habilitant nie zaznaczył rodzaju i czasu działalności w ramach tego stypendium).

Habilitant pełnił funkcję recenzenta dwóch artykułów naukowych w czasopismach o wysokim współczynniku wpływu a mianowicie *Free Radical Biology and Medicine* (tzw. 5-letni współczynnik IF=6,326) oraz *Journal of Physiology and Pharmacology* (5-letni IF=2,279).

2. Ocena dorobku naukowego

Dorobek naukowy Pana dr Tomasza Sozańskiego jest spójny w tym sensie, że w większości dotyczy działania i stosowania produktów leczniczych oraz związków aktywnych pochodzenia roślinnego zarówno w aspekcie ich farmakologii jak i toksykologii.

Osiągnięcie naukowe dr Tomasza Sozańskiego, które jest podstawą do wnioskowania o stopień naukowy doktora habilitowanego składa się z cyklu sześciu oryginalnych prac doświadczalnych oraz jednego patentu (nr patentu PL-222598), opublikowanych w latach 2011-2018 o łącznym IF=16,064 pkt. i punktacji KBN/MNiSW=180 pkt oraz 30 pkt. za ww. patent.

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 $IF=31,795$ i punktacji KBN/MNiSW=395 pkt. oraz 6 publikacji bez IF o łącznej punktacji KBN/MNiSW=42 pkt. Ponadto Habilitant jest współautorem prac przedstawiających opisy tzw. przypadków (case studies) opublikowanych w czasopismach posiadających współczynnik oddziaływania o łącznej wartości $IF=7,234$ i punktacji KBN/MNiSW=100 pkt. oraz 1 pracy bez IF o punktacji KBN/MNiSW=6 pkt. W dorobku Pana dr Tomasza Sozańskiego znajduje się także 8 prac poglądowych, w tym 4 opublikowane w czasopismach o łącznym z $IF=1,160$ i 4 prace opublikowane w czasopismach bez IF; łącznie punktacja za prace poglądowe to 74 punkty KBN/MNiSW. Jest redaktorem naukowym II wydania polskiego i tłumaczem 1 monografii opublikowanej w języku polskim w 2009 roku.

Tak więc sumaryczny tzw. impact factor za prace poza cyklem publikacji wybranych jako podstawę ubiegania się o stopień naukowy doktora habilitowanego wynosi **41,152**, a suma punktów MNiSW **609**.

Ocena parametryczna całego dorobku to $IF=57,216$ i punktacja KBN/MNiSW=789.

Przed uzyskaniem stopnia doktora Pan dr Tomasz Sozański opublikował 4 prace o łącznym współczynniku KBN/MNiSW=14 pkt. i prezentował jako autor i współautor 7 prac na konferencjach o zasięgu krajowym i międzynarodowym. Po uzyskaniu stopnia doktora Habilitant opublikował 27 prac oryginalnych, 5 poglądowych i 7 opisów przypadków oraz brał udział w 28 konferencjach o zasięgu międzynarodowym oraz 8 krajowych. Wygłosił także jeden referat podczas konferencji naukowej o zasięgu krajowym.

Prace Pana dr Tomasza Sozańskiego według przedstawionej analizy bibliometrycznej Biblioteki Głównej Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu na dzień 19 kwietnia 2018 roku były cytowane **221** razy według Web of Science, **indeks Hirscha** wynosił **9**. Prace te wzbudzają zainteresowanie naukowców i są ciągle aktualne, bowiem całkowita liczba cytowań wzrosła ostatnio do 236 (na dzień 30.08.2018).

Pan dr Tomasz Sozański został wyróżniony Nagrodami JM Rektora UM we Wrocławiu (Nagroda I stopnia i Indywidualna) za osiągnięcia naukowe i organizacyjne w roku 2014. Otrzymał także w 2013 r. dyplom Ministra Nauki i Szkolnictwa Wyższego za zespołowy projekt „Zastosowanie preparatu z odmiany uprawnej derenia właściwego *Cornus mas L.* wyselekcjonowanej w Europie do utrzymania fizjologicznego stężenia oraz obniżania poziomu lipidów, zwłaszcza trójglicerydów”. Ten sam projekt był także nagrodzony w 2012 roku Srebrnym Medalem na Międzynarodowych Targach Wynalazczości, Badań Naukowych i Nowych Techniki, Brussels INNOVA 2012. W 2010 roku otrzymał stypendium dla młodych doktorów w ramach projektu „Program Rozwoju Akademii Medycznej We Wrocławiu”, współfinansowanego przez Unię Europejską w ramach Europejskiego Funduszu Społecznego, nr umowy UDA-POKL.04.01.01-00-010/08-01. Ponadto otrzymał wyróżnienie za prezentację plakatu pt.: „Enhancement of PPAR-alpha protein expression in hypercholesterolemic rabbits by cornelian cherry fruits” podczas The International Young Scientists Symposium "Plants in pharmacy & nutrition 2014", 30th May 2014, Wrocław.

a/działalność naukowa przed uzyskaniem stopnia doktora

W początkowym okresie Pan dr Tomasz Sozański kontynuując swoje zainteresowania naukowe jeszcze z okresu studenckiego zajmował się rolą hormonów płciowych w rozwoju choroby niedokrwiennej serca, co było zapewne związane ze współpracą z zespołami badawczymi z Katedry i Kliniki Kardiochirurgii oraz Kliniki Endokrynologii Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu. Efektem tej działalności było współautorstwo dwóch pierwszych prac. Następnie podczas studiów doktoranckich odbywanych w Katedrze i Zakładzie Radiologii tej Uczelni,

zgodnie z profilem tej jednostki, zajmował się radiologią i diagnostyką obrazową dróg żółciowych i przewodu trzustkowego pod kierunkiem promotora prof. dr hab. Krzysztofa Moronia, co skutkowało powstaniem trzech prac – jednej pogładowej oraz dwóch oryginalnych opublikowanych w specjalistycznych periodykach naukowych. Wyniki tych badań zaowocowały nie tylko opublikowaniem odpowiednich doniesień, ale i uczestnictwem w krajowych i zagranicznych specjalistycznych konferencjach naukowych np. w XXXVI Zjeździe Radiologów Polskich w Lublinie w 2001 r., w IV Zjeździe Polskiego Medycznego Towarzystwa Rezonansu Magnetycznego w Bydgoszczy w 2002 r., czy w European Congress of Radiology w Wiedniu w 2002 roku. Umiejętności i wiedza nabyta podczas tych badań stały się podstawą do przygotowania dysertacji doktorskiej pt.: "Zastosowanie cholangiopankreatografii rezonansu magnetycznego w rozpoznawaniu chorób dróg żółciowych i trzustki" w 2003 roku.

b/ działalność naukowa po uzyskaniu stopnia doktora

Od roku 2006, tj. po otrzymaniu stopnia dr nauk medycznych i rozpoczęciu pracy w Katedrze i Zakładzie Farmakologii na Wydziale Lekarskim Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu, Habilitant rozpoczął współpracę z pracownikami tej jednostki prowadząc szereg badań w różnych obszarach farmakologii eksperymentalnej. I tak w wyniku przeprowadzanych wspólnie dr hab. med. Janem Magdalanem doświadczeń, w celu poznania szczegółów związanych z mechanizmami hepatotoksyczności α -amanityny i eksperymentalnej oceny odtrutek stosowanych w terapii zatruc muchomorem sromotnikowym, powstały 2 prace oryginalne o łącznym IF=4,553. Z kolei podczas współpracy z dr hab. Małgorzatą Trochą brał udział w badaniach nad wpływem leków i flawonoidów na wątrobę szczurów poddaną różnym typom perfuzji pozaustrojowej, czy też w warunkach częściowego niedokrwienia z następczą reperfuzją w modelu in vivo, oceniając parametry układu oksydoredukcyjnego oraz stężenia syntaz tlenu azotu i ich endogennych inhibitorów (np. asymetrycznej dimetyloargininy=ADMA, symetrycznej dimetyloargininy=SDMA), co zaowocowało opublikowaniem otrzymanych wyników w 10 pracach o łącznym IF=16,587. Dr Tomasz Sozański działał także w zespole wspólnie z dr Anną Merwid-Ląd i innymi pracownikami Katedry prowadząc badania nad działaniem protekcyjnym moryny (związku polifenolowego) oraz jej pochodnej, soli sodowej kwasu moryno-5'-sulfonowego, względem toksyczności wywołanej podawaniem cyklofosfamidu u szczurów, co zostało opublikowane w 5 artykułach o łącznym IF=7,140. Jako lekarz specjalista-radiolog w omawianym okresie opublikował też, we współpracy z Katedrą Radiologii Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu, 3 prace z zakresu radiologii i diagnostyki obrazowej związane z różnymi aspektami stosowania cholangiopankreatografii rezonansu magnetycznego czy zastosowania MRI do oceny przysadki mózgowej i jej hormonalnej funkcji u pacjentów po zabiegu chirurgicznym (łączny KBN/MNiSW=20 pkt.). Ponadto, dzięki wiedzy ogólnolekarskiej i farmakologicznej Habilitanta pozwoliło mu to zostać współautorem 7 prac opisujących tzw. przypadki medyczne z różnych obszarów medycyny, które zostały opublikowane w specjalistycznych czasopismach o łącznym współczynniku oddziaływania IF=9,907, KBN/MNiSW=156.

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: "Właściwości farmakologiczne i zastosowanie preparatów z owoców derenia jadalnego *Cornus mas* L. i wyizolowanych z nich kwasu loganowego i antocyjanów w zapobieganiu zaburzeniom gospodarki lipidowej i miażdżycy oraz w leczeniu chorób układu sercowo-naczyniowego". Cykl ten tworzy 6

oryginalnych anglojęzycznych publikacji o łącznym współczynniku wpływu $IF=16,064$ pkt i punktacji KBN/MNiSW=180 pkt. oraz 30 pkt. za patent (PL 222598) wymieniany w spisie przez Habilitanta, których Pan dr Tomasz Sozański jest pierwszym autorem w 5 pracach, a drugim w 1 publikacji (praca nr 4). Udział Habilitanta w tych publikacjach zgodnie z Jego oświadczeniem wynosił od 20% (praca nr 4), 52% (praca nr 5) do 72% (prace nr 1-3, 6) i 75% (patent PL 222598), i obejmował zarówno koncepcję pracy, projekt eksperymentu, wykonanie analiz, opracowanie wyników i ich interpretacji, przygotowanie prac do druku i korespondencję z wydawnictwem (w przypadku prac 1-3, 5-6 i patentu), w tym odpowiedzi na recenzje. Wkład indywidualny Habilitanta w powstanie publikacji nie budzi zastrzeżeń i świadczy o Jego udziale jako lidera zespołu. Wyniki badań będące podstawą ubiegania się o stopień doktora habilitowanego zostały opublikowane w takich czasopismach z Listy Filadelfijskiej jak: *Pharmacology Reports 2011*, *Phytomedicine 2014*, *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine 2015*, *Atherosclerosis 2016*, *Journal of Functional Foods 2017*, *Advances in Clinical and Experimental Medicine, 2018*.

Choroby sercowo-naczyniowe są główną przyczyną przedwczesnych zgonów w większości krajów europejskich, co odpowiada, iż na obszarze Unii Europejskiej (UE) rocznie umiera ponad 1.9 milionów ludzi. Wiadomo, że do chorób układu krążenia zaliczają się schorzenia związane z nadciśnieniem, poziomem cholesterolu, cukrzycą i paleniem tytoniu, a najczęstszymi przyczynami zgonu w wyniku schorzeń układu krążenia jest choroba niedokrwienna serca i choroby naczyń mózgowych. Uważa się, że w Polsce choroby układu krążenia są największym zagrożeniem życia, bowiem od wielu lat prawie połowa wszystkich zgonów w naszym kraju spowodowana jest z zaburzeniami tego układu. Dostępne analizy wskazują, że sytuacja w Polsce jest znacznie gorsza niż w wielu innych krajach UE, gdyż poziom umieralności zarówno ogółem jak i przedwczesnej jest w wyraźnie wyższy. Uważa się też, że choroby układu krążenia są główną przyczyną niepełnosprawności i obniżonej jakości życia. Te dane epidemiologiczne są mocno powiązane ze stylem życia w Polsce gdzie, oprócz czynników niezależnych (wiek, płeć męska, obciążenia rodzinne), czynniki zależne I (palenie tytoniu, nadciśnienie tętnicze, zaburzenia lipidowe, cukrzyca) i II (nadwaga, złe nawyki żywieniowe, stres) rzędu mocno wpływają na zdrowie całego społeczeństwa. Jednakże mimo wielu lat badań na temat przyczyn powstawania tych chorób, wykrycie i zrozumienie zjawisk leżących u podstaw tych zaburzeń zdrowotnych jest ciągle niezadawalające, a farmakoterapia chorób układu krążenia, mimo posiadania wielu leków z różnych grup farmakologicznych, nie zawsze jest efektywna i jest obciążona możliwością pojawienia się wielu objawów niepożądanych.

Stąd podjęcie przez Habilitanta badań nad możliwością znalezienia nowych środków do leczenia chorób układu krążenia wydaje się ważne i celowe. Jednym ze źródeł nowych leków są rośliny, a stosowanie tzw. medycyny komplementarnej i alternatywnej na całym świecie ciągle rośnie, również w obszarze chorób układu krążenia. Jednakże, mimo silnych dowodów na istnienie związku między wysokim spożyciem owoców i warzyw a zmniejszonym ryzykiem chorób sercowo-naczyniowych, rola substancji bioaktywnych (tj. wyciągów roślin, pojedynczych związków chemicznych jako substancji aktywnych) wymaga głębszych badań w aspekcie efektywności i bezpieczeństwa ich stosowania. Recenzowane osiągnięcie naukowe wpisuje się w ten obszar badań, gdyż dr Tomasz Sozański za cel swoich badań obrał głównie preparaty pochodzenia roślinnego, a zwłaszcza owoców derenia jadalnego (*Cornus mas* L.) oraz wyizolowanych z nich związków czynnych (aktywnych) tj. irydoidu (kwasu loganowego) i antocyjanów w aspekcie możliwości ich zastosowania zwłaszcza w zapobieganiu rozwojowi i leczenia miażdżycy naczyń krwionośnych.

Wiadomo, że owoce odmian *Cornus mas* L. były używane od wieków w tradycyjnej kuchni i medycynie ludowej w różnych krajach Europy i Azji. W medycynie ludowej, owoce i inne części

tej rośliny były wykorzystywane do zapobiegania i leczenia wielu różnych chorób, takich jak cukrzyca, biegunka, zaburzenia żołądkowo-jelitowe, gorączka, bóle reumatyczne, infekcje skóry i układu moczowego, choroby wątroby, udar słoneczny, między innymi. Współczesne badania fitochemiczne różnych części tej rośliny doprowadziły do identyfikacji 101 związków aktywnych, wśród których dominują antocyjany, flawonoidy i irydoity, a dla wyciągów z owoców i innych części derenia, jak i wyizolowanych związków aktywnych wykazano szerokie spektrum farmakologicznego działania takiego jak przeciwbakteryjne, przeciwcukrzycowe czy hepatoprotekcyjne. Należy jednak podkreślić, że wiele z tych efektów nie udokumentowane jednoznacznie, a mechanizmy leżące u podstaw działania tego surowca są niejasne, stąd jak na razie nie można silnie rekomendować tej rośliny do badań klinicznych.

Na tym tle, główny cykl eksperymentów (prace nr 1-3, 6, patent PL 222598), wchodzących w skład osiągnięcia naukowego dr Tomasza Sozańskiego, został zaplanowany celem oceny podawania doustnego badanych substancji na rozwój dyslipidemii i miażdżycy, które jak wiadomo prowadzą do rozwoju większości chorób układu sercowo-naczyniowego. W przeprowadzonych doświadczeniach, dyslipidemię i zmiany miażdżycowe w naczyniach krwionośnych u królików wywoływano poprzez stosowanie 1% cholesterolu dodawanego do standardowej paszy, a czas trwania eksperymentów wynosił 60 dni. Zakres badań, w skład których wchodziły ww. prace (tj. nr 1-3, 6, patent PL 222598), prowadzonych przez Habilitanta w zespole był właściwy, spójny tematycznie i wymagał zastosowania odpowiedniego zwierzęcego modelu badawczego. Badania były wielośrodkowe i wymagały użycia nowoczesnej aparatury, stosowania najnowszych metod analitycznych oraz umiejętności wykonania i/lub oceny wyników precyzyjnych analiz, w tym z zakresu biochemii i biologii molekularnej.

Eksperymenty prowadzone przez dr Tomasza Sozańskiego na królikach hipercholesterolemicznych, zostały wykonane po długotrwałym podawaniu liofilizatu owoców derenia lub samych aktywnych związków, a mianowicie kwasu loganowego jako przedstawiciela związków irydoitowych oraz frakcji zawierającej antocyjany (gdzie dominującą rolę prawdopodobnie odgrywał ze względu na zawartość cyjanidyno-3-O-galaktozyd) (prace nr 1, 2). Zarówno stosowany liofilizat jak i aktywne związki, a zwłaszcza kwas loganowy, wykazywały zdolność znacznego zmniejszenia stężenia triglicerydów we krwi królików, zmniejszania wartości wskaźników miażdżycowych – atherogenic index i cardiac risk ratio, czy wpływając na zmniejszenie stężenia tzw. oxLDL. Próbuąc ocenić mechanizm leżący u podstaw działania badanych substancji Habilitant badał ich wpływ na ekspresję receptorów jądrowych aktywowanych przez proliferatory peroksysomów - PPAR α i PPAR γ w wątrobach królików. Wiadomo bowiem, że zwłaszcza pobudzenie czynników transkrypcyjnych PPAR α powoduje wiele efektów metabolicznych, w tym zwiększenie katabolizmu kwasów tłuszczowych, co może być odpowiedzialne za korzystnych zmian w lipidogramie oraz do hamowania procesów zapalnych i jest np. mechanizmem uznawanym za działanie fibratów, znanych leków obniżających poziom triglicerydów. Dr Tomasz Sozański stwierdził, że zarówno stosowany liofilizat jak i same aktywne związki istotnie zwiększały ekspresję tych czynników, przy czym zwierzęta otrzymujące antocyjany wykazały najsilniejszy pobudzający efekt względem ekspresji receptorów PPAR γ . Habilitant wykazał, że otrzymane wyniki korelowały ze zmianami histopatologicznymi aort zwierząt, bowiem u zwierząt otrzymujących już to liofilizat owoców derenia czy związki aktywne grubość blaszki wewnętrznej intima w aorcie piersiowej oraz wartości stosunku grubości blaszki wewnętrznej i mięśniowej intima/media były mniejsze, co świadczyło o działaniu przeciwmiażdżycowym. Innym aspektem badanym w tych pracach był ewentualny wpływ stosowanych substancji na procesy zapalne, co było oceniane przez pomiar poziomów wybranych cytokin a mianowicie TNF α i interleukinę 6. Habilitant stwierdził, że u zwierząt otrzymujących

paszę z cholesterolem oraz liofilizat owoców derenia poziomy tych cytokin mniejsze w porównaniu ze zwierzętami grupy kontrolnej skarmianymi paszą z cholesterolem, a podobny efekt wykazano zwłaszcza dla kwasu loganowego, co słusznie interpretował jako możliwe przeciwzapalne działanie badanych substancji, jako pomocne do wyjaśnienia ich właściwości przeciwmiażdżycowych. Uzyskane omówione wyniki dały asumpt Habilitantowi z zespołem do zgłoszenia patentowego w 2012 roku pt.: "Preparat do utrzymania fizjologicznego stężenia oraz obniżania stężenia lipidów, zwłaszcza trójglicerydów, suplement diety zawierający taki preparat oraz zastosowanie preparatu z owoców derenia jadalnego *Cornus mas L.* odmiany Raciborski do wytwarzania kompozycji do zapobiegania i leczenia chorób układu sercowonaczyniowego", który został udzielony w 2016 roku. Należy podkreślić, że te obiecujące wyniki zostały zauważone w wśród specjalistów, bowiem Habilitant z zespołem otrzymał za nie nagrody i wyróżnienia o których wspominałem uprzednio (dane bibliograficzne).

W pozostałych pracach (prace nr 3, 6) opisujących badania wykonane w tym samym modelu dr Tomasz Sozański określał szerzej profil farmakologiczny badanych substancji, aby lepiej poznać mechanizmy leżące u podstaw ich działania przeciwmiażdżycowego.

W tym celu określał wpływ podawania liofilizatu owoców derenia na stężenie L-argininy, asymetrycznej dimetyloargininy (ADMA), symetrycznej dimetyloargininy (SDMA) i stosunek L-Argininy/ADMA oraz stężenie metabolitów dimetyloargininy DMA i L-cytruliny (praca 3). Jak wiadomo, jest to jeden z układów odpowiedzialny za regulację syntezy endotelialnego NO: obserwowany bowiem wzrost stężenia ADMA i SDMA prowadzi do upośledzeni powstawania NO, co w konsekwencji daje wzrost kurczliwości naczyń tętniczych oraz innych zmian, takich jak zwiększenie agregacji płytek i przepuszczalności naczyń, migracji komórek zapalnych, zaburzenia interakcji leukocytów i komórek śródbłonna, w końcowym efekcie prowadząc do miażdżycy naczyń. Habilitant stwierdził, że podawanie liofilizatu zmniejszało stężenia ADMA i SDMA we krwi królików oraz zwiększało wartość stosunku Larginina/ADMA w porównaniu do ich wartości u zwierząt z hipercholesterolemią, co było zgodne z jednoczesnym wzrostem aktywności w wątrobie dimetylohydrolazy dimetyloargininy (DDAH), enzymu biorącego udział w metabolizmie ADMA. Otrzymane dane korelowały z zahamowaniem pogrubienia blaszki wewnętrznej naczyń krwionośnych ocenioną w badaniach histopatologicznych, co słusznie Habilitant skłonił do wniosku jako wskazujące na ochronny wpływ derenia na wczesne etapy aterosklerozy.

Innym aspektem dotyczącym profilu farmakologicznego badanych substancji, który Habilitant postanowił ocenić, był ich wpływ na parametry układu oksydoredukcyjnego w wątrobie (prace nr 1, 6), aortach i surowicy królików (praca nr 3). Dr Tomasz Sozański wykazał, że podawanie liofilizatu derenia obniżyło poziom malonyloaldehydu (MDA) i jednocześnie podwyższyło stężenie glutationu w wątrobach królików z hipercholesterolemią. Jednocześnie owoce derenia nie wpływały na stężenia peroksydazy glutationu GPx ani dysmutazy ponadtlenkowej (SOD) we krwi. Z kolei w aortach substancja ta powodowała zwiększenie stężenia Glutationu i zmniejszenie stężeń GPx i SOD, co Habilitant skłonił do wniosku, iż brak wpływu stosowanych owoców na układ oksydoredukcyjny we krwi może współistnieć z jej protekcyjnym działaniem na poziomie narządów. Jednocześnie w kolejnych badaniach (praca nr 6) oceniano wpływ aktywnych związków derenia, tj. kwasu loganowego jako przedstawiciela irydydów i antocyjanów na parametry układu oksydoredukcyjnego zauważając, że obie grupy związki zmniejszały peroksydację lipidów (zmniejszając stężenie MDA) oraz zwiększały stężenie glutationu, nie zmieniając wartości stężeń SOD, tym samym potwierdzając ich korzystne, tzn. ochronne działanie na wątrobę.

Niewątpliwie ciekawe wyniki, uzyskane przez Habilitanta i opisane w czterech pracach (1-3,6) budzą na nadzieję na możliwe zastosowanie preparatów z owoców derenia w praktyce, co

zresztą dr Tomasz Sozański sam podkreślił w omówieniu podając informację o zawarciu umowy w lutym 2018 r. umowy o preinkubację w ramach programu „BRIDGE Alfa”.

Do innej grupy badań należą dwie pozostałe prace (prace nr 4 i 5) wskazane przez dr Tomasza Sozańskiego jako wchodzące w skład przedstawianego osiągnięcia naukowego.

Praca 4 wykazuje pewien związek z ww. omówionymi badaniami, ze względu na fakt, że przedmiotem badań jest miejscowe, jednorazowe stosowania frakcji wyizolowanej z owoców derenia jadalnego zawierającej związki irydoidowe i samego kwasu loganowego na ciśnienie wewnątrzgałkowe oraz przepływy w naczyniach krwionośnych tęczówki u królików. Habilitant stwierdził, że po pojedynczym dospójówkowym podaniu 0,7% roztworu frakcji (nota bene bardzo dobrze opisanej pod względem analitycznym) lub kwasu loganowego do jednego oka u badanych królików ciśnienie wewnątrzgałkowe zmierzone po 1,2,3 i 5 godzinach było mniejsze w porównaniu do ciśnienia w drugim oku, stanowiącego kontrolę, przy czym najsilniejszy efekt zaobserwował w 2 i 3 godzinie, co mogłoby być pomocne w leczeniu jaskry. Ponadto zastosowanie samego kwasu loganowego wywołało silniejszy efekt i jednocześnie wpłynęło na zwiększenie przepływu w naczyniach krwionośnych tęczówki. Podsumowując, dr Tomasz Sozański słusznie skłonił, że otrzymane wyniki wskazują wstępnie na zasadność kontynuowania badań nad stosowaniem związków irydoidowych w profilaktyce i terapii schorzeń okulistycznych.

Wyniki przedstawione w pracy nr 5 należą do zupełnie innego rodzaju obszaru badań farmakologicznych. Mianowicie podejmują niewątpliwie ważny temat oceny ryzyka interakcji farmakokinetycznych przy jednoczesnym stosowaniu produktów leczniczych pochodzenia roślinnego, na przykładzie winpocetyny, oraz powszechnie stosowanego inhibitora pompy protonowej - omeprazolu, jako leku zmniejszającego wydzielanie kwasu solnego w żołądku i zwiększającego pH w przewodzie pokarmowym. Habilitant stwierdził, że podawanie dootrzewnowe omeprazolu przez 5 kolejnych dni szczerom nie wpłynęło na parametry farmakokinetyczne winpocetyny takie jak AUC, Tmax czy Cmax po jej podaniu dożołądkowym co słusznie zostało skłoniłowane jako brak interakcji na poziomie farmakokinetycznym w badanym modelu. Wynik taki jest niewątpliwie ważny, wiadomo bowiem, że środki pochodzenia roślinnego, w tym suplementy diety, są bardzo popularne w całej Europie: jedno z ostatnich badań wykazało, że około 18,8% całej populacji korzystało podczas każdej terapii co najmniej jednego preparatu zawierającego środek pochodzenia roślinnego (zielarskiego). Ryzyko interakcji więc pomiędzy środkiem pochodzenia roślinnego a lekiem syntetycznym istnieje duże, chociaż generalnie ich występowanie jest stosunkowo niezbyt dobrze udokumentowane, zwłaszcza na poziomie klinicznym. Nie negując więc potrzeby prowadzenia tego rodzaju badań, co w dobie powszechnego stosowania leków i suplementów pochodzenia roślinnego jest bardzo ważne, jednak trudno w tym miejscu zauważyć wspólny element (poza zastosowaniem winpocetyny jako środka pochodzenia roślinnego) z pozostałymi badaniami wchodzącymi w skład osiągnięcia naukowego dr Tomasza Sozańskiego, chociażby w nawiązaniu do tytułu recenzowanego osiągnięcia.

Podsumowanie

Przeprowadzone przez dr Tomasza Sozańskiego badania naukowe dotyczące wyjaśnienia właściwości farmakologiczne i zastosowanie preparatów z owoców derenia jadalnego *Cornus mas L.* i wyizolowanych z nich kwasu loganowego i antocyjanów w zapobieganiu zaburzeniom gospodarki lipidowej i miażdżycy oraz w leczeniu chorób układu sercowo-naczyniowego wskazują na istotny ich ciekawy profil i możliwości aplikacyjne. Uzyskane wyniki badań poszerzyły znacznie wiedzę na temat właściwości owoców derenia jadalnego i dają asumpt do prowadzenia dalszych poszerzonych badań farmakologicznych i ewentualnie klinicznych preparatów zawierających związki czynne z tej rośliny. Podjęcie takich badań było nowatorskie i wymagało

znajomości nowoczesnych technik badawczych i stosowania odpowiednich metod. Habilitant poprzez zdobycie odpowiednich umiejętności i współpracy z różnymi specjalistami był bardzo dobrze przygotowany. Podjęty przez Habilitanta problem jest niezwykle ważny z punktu widzenia poznawczego, a uzyskane wyniki mogą stanowić podstawę do przygotowania badań wdrożeniowych nad opracowaniem nowych leków pochodzenia roślinnego służących do zapobiegania i leczenia miażdżycy. Należy podkreślić, że dr Tomasz Sozański, jako lekarz medycyny, jest jednym z nielicznych w Polsce, którzy prowadzą badania podstawowe z obszaru fitofarmakologii.

3. Promotor pomocniczy w przewodach doktorskich

Pan dr Tomasz Sozański pełnił funkcję promotora pomocniczego w 1 przewodzie doktorskim lekarza Aleksandra Pawlusia procedowanym na Wydziale Lekarskim Kształcenia Podyplomowego, Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu pt.: „Elastografia SWE w ocenie śledziony u zdrowych ochotników i pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B i C bez istotnego włóknienia wątroby”, zakończonej nadaniem stopnia doktora w dziedzinie nauk medycznych, w dyscyplinie medycyna w dniu 6 grudnia 2017 r.

4. Działalność dydaktyczna

Habilitant ma długoletnie doświadczenie dydaktyczne w prowadzeniu zajęć z farmakologii na Uniwersytecie Medycznym im. Piastów Śląskich we Wrocławiu. Od roku 2006 bowiem prowadził i prowadzi na Wydziale Lekarskim zajęcia dydaktyczne z zakresu farmakologii ze studentami IV, później III roku oraz III roku Wydziału Lekarsko-Stomatologicznego. Przez kilka lat prowadził też zajęcia dydaktyczne ze studentami IV roku Wydziału Farmaceutycznego. Od 2013 roku prowadzi zajęcia z farmakologii w języku angielskim ze studentami English Division. Ponadto w niewielkim zakresie prowadził zajęcia na studiach podyplomowych Uniwersytetu Przyrodniczego we Wrocławiu oraz brał udział w szkoleniu pielęgniarek w zakresie umiejętności przepisywania i ordynowania leków.

W ramach działalności popularyzatorskiej dr Tomasz Sozański był wykładowcą na XVII Dolnośląskim Festiwalu Nauki w 2014 roku, podczas którego w dniu 22 września przedstawił pracę pt.: „Dereń jadalny – zapomniana roślina o właściwościach leczniczych”. Temat ten został ponadto opisany w artykule „Jedz i sadź dereń”, który został opublikowany w ogólnopolskim dodatku Gazety Wyborczej – Tylko Zdrowie (Nr 42 (80), 21 października 2015 wyborcza.pl/tylkozdrowie).

5. Działalność organizacyjna

Dr Tomasz Sozański był kierownikiem 4 projektów finansowanych z dotacji statutowych własnej Uczelni:

1. „Wpływ omeprazolu i ranitydyny na biodostępność winpocetyny po podaniu doustnym u szczurów”, nr 1908/2010, 01.01.2010-31.12.2010.
2. „Wpływ liofilizatu otrzymanego z owoców derenia jadalnego – *Cornus mas* na aktywność seksualną, jakość biologiczną nasienia, poziom hormonów płciowych i układ oksydoredukcyjny u królików”, nr ST-554, 01.01.2011-31.12.2012.
3. „Przeciwutleniające i przeciwzapalne właściwości antocyjanów wyizolowanych z owoców derenia właściwego i ich wpływ na gospodarkę lipidową, układ NO, aktywność PPAR-alfa i zmiany miażdżycowe w naczyniach krwionośnych w badaniach *in vivo*”, nr ST-887, 01.01.2014-31.12.2016.

4. „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”, nr ST.A080.17.035, 01.01.2017-31.12.2018.

Ponadto był wielokrotnie (3 razy) wykonawcą w innych projektach statutowych realizowanych w ramach podstawowej działalności statutowej Akademii Medycznej we Wrocławiu.

Habilitant był członkiem konsorcjum zawiązanego pomiędzy Wydziałem Nauk o Żywności i Wydziałem Medycyny Weterynaryjnej Uniwersytetu Przyrodniczego we Wrocławiu, Wydziałem Lekarskim i Wydziałem Farmaceutycznym z Oddziałem Analityki Medycznej Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu, Instytutem Immunologii i Terapii Doświadczalnej Polskiej Akademii Nauk we Wrocławiu oraz Arboretum i Zakładem Fizjografii w Bolestraszcach w ramach którego wystąpiono do Narodowego Centrum Nauki z wnioskiem o finansowanie projektu w ramach Konkursu Opus 10 na finansowanie projektów badawczych pt.: „Określenie zawartości, przemian i stabilności związków irydoidowych i fenolowych owoców *Cornus mas L.* oraz ocena ich właściwości biologicznych w badaniach *in vitro* i *in vivo*”, nie uzyskując jednak finansowania.

Do działalności organizacyjnej należy także zaliczyć pracę Habilitanta nad umową o preinkubację w związku z realizacją programu „BRIDGE Alfa”, zawarta w 2018 roku pomiędzy funduszem Bridge Alfa by YouNick Mint sp. z o.o. sp.k., a twórcami wynalazków (Sozański T, Kucharska AZ, Piórecki N), Uniwersytetem Medycznym we Wrocławiu, Uniwersytetem Przyrodniczym we Wrocławiu, Uniwersytetem Rzeszowskim oraz Arboretum i Zakładem Fizjografii w Bolestraszcach w ramach projektu grantowego NCBR finansowanego ze środków w ramach Działania 1.3 „Prace B+R finansowane z udziałem funduszy kapitałowych” Programu Operacyjnego Inteligentny Rozwój. Celem programu jest nawiązanie współpracy z Funduszem i otrzymanie wsparcia finansowego w ramach pomysłu innowacyjnego pt.: „Innowacyjne zastosowanie preparatów z derenia właściwego *Cornus mas L.*”

Działalnością organizacyjną trzeba też nazwać umiejętność nawiązania współpracy z jednostkami naukowymi nie tylko macierzystego Wydziału (Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Zawodowych, Nadciśnienia Tętniczego i Onkologii Klinicznej), ale także takimi renomowanymi jednostkami naukowymi jak Uniwersytet Przyrodniczy we Wrocławiu (Katedra Technologii Owoców, Warzyw i Nutraceutyków Roślinnych czy Katedra Chemii na Wydziale Biotechnologii i Nauki o Żywności; Katedra Epizootiologii z Kliniką Ptaków i Zwierząt Egzotycznych czy Katedra Patologii na Wydziale Medycyny Weterynaryjnej; Katedra Higieny Środowiska i Dobrostanu Zwierząt na Wydziale Biologii i Hodowli Zwierząt), Politechnika Wrocławska (Zakład Biochemii na Wydziale Chemicznym), Instytut Immunologii i Terapii Doświadczalnej im. Ludwika Hirszfelda PAN we Wrocławiu (Laboratorium Immunobiologii Molekularnej Nowotworów), Uniwersytet Rzeszowski (Katedra Turystyki i Rekreacji na Wydziale Wychowania Fizycznego) oraz Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu (Katedra i Zakład Farmacji Fizycznej i Farmakokinetyki na Wydziale Farmaceutycznym).

6. Wniosek końcowy

Podsumowując pracę naukową, dydaktyczną i organizacyjną stwierdzam, że Habilitant jest dojrzałym pracownikiem naukowym zdolnym do samodzielnego rozwiązywania problemów badawczych, kierowania zespołem naukowym i skutecznego publikowania w czasopismach o zasięgu międzynarodowym. Wysoko oceniam merytoryczną wartość rozprawy habilitacyjnej łączącej rzetelność i nowoczesność warsztatu badawczego, aspekty naukowe z bardzo ważnymi

elementami aplikacyjnymi, które skłaniają do podjęcia działań nad opracowaniem nowych leków pochodzenia roślinnego służących do zapobiegania i leczenia miażdżycy.

Z całym przekonaniem stwierdzam, że oceniana rozprawa w pełni odpowiada wymogom ustawy o stopniach i tytule naukowym, co upoważnia mnie do przedłożenia wniosku Wysokiej Radzie Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu o przyjęcie rozprawy i dopuszczenie Pana dr med. Tomasza Sozańskiego do dalszych etapów postępowania habilitacyjnego i nadania stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych.

Poznań, 03.09.2018.


prof. dr hab. Przemysław Ł. Mikołajczak