

Prof. dr hab. Anna Wiela-Hojeńska
Kierownik Katedry i Zakładu Farmakologii Klinicznej
Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

Wrocław, 16.03.2015 r.

OCENA

**dorobku naukowego, ze szczególnym uwzględnieniem osiągnięcia naukowego
stanowiącego cykl powiązanych tematycznie publikacji pt. „Plejotropowe
właściwości ekstraktu z Aronii czarnoowocowej w badaniach *in vitro* i *in vivo*”,
działalności dydaktyczno-wychowawczej i organizacyjnej
dr n. farm. Joanny Sikory,
adiunkta w Zakładzie Chemii Farmaceutycznej, Analizy Leków i Radiofarmacji
Wydziału Farmaceutycznego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi
w związku z postępowaniem o nadanie stopnia doktora habilitowanego**

1. Ogólne dane o Habilitantce i Jej rozwoju zawodowym

Dr n. farm. Joanna Sikora jest absolwentką Oddziału Medycyny Laboratoryjnej Wydziału Farmaceutycznego Akademii Medycznej w Łodzi. W 1999 r. uzyskała tytuł zawodowy magistra analityki medycznej. Od 1999 do 2003 r. była uczestnikiem Stacjonarnego Studium Doktoranckiego w Zakładzie Biochemii Farmaceutycznej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi. W 2003 r. obroniła pracę doktorską pt. „Zastosowanie wybranych testów hemostazy do opracowania modelu oceny działania nowych leków”, na podstawie której zdobyła stopień naukowy doktora nauk farmaceutycznych, w zakresie specjalności biochemia farmaceutyczna. Praca została wyróżniona indywidualną nagrodą JM Rektora Uniwersytetu Medycznego w Łodzi.

W tym samym roku podjęła pracę w Zakładzie Farmakologii Klinicznej z Oddziałem Klinicznym Chorób Wewnętrznych Katedry Farmakologii i Farmakologii Klinicznej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi na stanowisku starszego referenta technicznego, na którym pracowała do 2005 r. W latach 2005-2006 była zatrudniona na stanowisku asystenta w Zakładzie Chemii Farmaceutycznej i Analizy Leków, od 2006 r. do chwili obecnej – adiunkta w Zakładzie Chemii Farmaceutycznej, Analizy Leków i Radiofarmacji Uniwersytetu Medycznego w Łodzi.

W latach 2007-2008 odbyła studia podyplomowe „Analityka w ochronie środowiska” na Wydziale Chemii Uniwersytetu im. Mikołaja Kopernika w Toruniu zakończone napisaniem pracy dyplomowej pt. „Oznaczanie antocyjanów Aronii czarnoowocowej metodą wysokosprawnej chromatografii cieczowej w materiale biologicznym”. W 2004 r. uzyskała I stopień specjalizacji z zakresu analityki klinicznej, a w 2011 r. – specjalizację z zakresu

laboratoryjnej toksykologii medycznej. W 2003 r. została wpisana na listę diagnostów laboratoryjnych, otrzymując prawo wykonywania zawodu diagnosty laboratoryjnego.

Habilitantka jest członkiem Krajowej Izby Diagnostów Laboratoryjnych, Polskiego Towarzystwa Diagnostyki Laboratoryjnej i Towarzystwa Terapii Monitorowanej.

Dr Joanna Sikora systematycznie podnosiła swoje kwalifikacje naukowe oraz umiejętności praktyczne uczestnicząc w licznych kursach i szkoleniach. Odbyla też, w ramach wolontariatu, staże w Laboratorium Katedry Diagnostyki Laboratoryjnej AM w Łodzi (2001-2002), Pracowni Diagnostyki Toksykologicznej Ostrych Zatrucí Instytutu Medycyny Pracy im. Prof. J. Nofera w Łodzi (2007-2010) oraz Instytucie Ekspertyz Sądowych w Krakowie.

2. Ocena dorobku naukowego

Dorobek naukowy Habilitantki obejmuje łącznie 57 prac, w tym: 26 prac oryginalnych (22 po uzyskaniu stopnia doktora), 6 prac poglądowych (po uzyskaniu stopnia doktora) oraz 25 komunikatów przedstawionych na krajowych (18) i zagranicznych (7) zjazdach naukowych (m.in. w Poznaniu, Wrocławiu, Kyoto, Pradze). Spośród 13 prac oryginalnych zamieszczonych w czasopismach o zasięgu międzynarodowym i dużej randze naukowej Kandydatka jest pierwszym autorem w 6 publikacjach. Występuje również jako pierwszy autor w 5 pracach poglądowych. Ponadto, Kandydatka jest autorem 11 prac popularno-naukowych opublikowanych w czasopiśmie Farmakoekonomika szpitalna dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności farmakoterapii. W swoim dorobku posiada 3 referaty wygłoszone na konferencjach tematycznych. Recenzowała też publikacje w czasopismach naukowych o zasięgu międzynarodowym (Journal of Pediatric Biochemistry, Journal of Physiology and Pharmacology, The Scientific World Journal).

Za dorobek naukowy dr Joanna Sikora uzyskała łącznie 374 punkty MNiSW/KBN (295 pkt - za 13 oryginalnych pełnotekstowych prac naukowych). Sumaryczny Impact Factor dorobku naukowego, potwierdzony przez Bibliotekę Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, wynosi 29,961. Liczba cytowań prac Habilitantki według bazy Web of Science Core Collection wynosi 94. Indeks Hirscha 5. Analiza przedstawionych danych bibliometrycznych wskazuje na istotny rozwój naukowy dr Joanny Sikory po uzyskaniu stopnia doktora. W tym czasie spośród 11 oryginalnych prac wszystkie zostały opublikowane w języku angielskim w czasopismach o zasięgu międzynarodowym. Ich punktacja MNiSW/KBN oraz Impact Factor wynoszą odpowiednio 221 i 22,94. Udział Kandydatki był w nich wiodący.

W okresie działalności naukowej, przed uzyskaniem stopnia doktora nauk farmaceutycznych, zainteresowania dr Joanny Sikory były związane z opracowaniem metod służących ocenie aktywności biologicznej nowych związków chemicznych w oparciu o wybrane testy hemostazy. Kandydatka stworzyła własną modyfikację testu oceny agregacji płytek krwi opartą na pomiarze ich liczby z zastosowaniem analizatora hematologicznego, która jest nie tylko łatwa i tania do wykonania, ale umożliwia szybką wstępną analizę tego procesu w laboratorium nieposiadającym agregometru. Wprowadziła też sposób na przedłużenie czasu przydatności materiału biologicznego do oznaczeń. Opracowany przez Habilitantkę układ modelowy, obejmujący połączenie testów hemostazy i programów komputerowych, pozwala na ocenę zmiany kształtu płytek krwi, ich agregacji, dezagregacji oraz ogólnego potencjału krzepnięcia osocza i fibrynolizy. Wykorzystuje on także spektrofotometryczną ocenę adhezji płytek krwi. Obserwacje opublikowane w czasopiśmie *Die Pharmazie* (praca 9 według wykazu II A, załącznik 3) były prowadzone we współpracy z Zakładem Diagnostyki Laboratoryjnej Wojskowej Akademii Medycznej w Łodzi i umożliwiły przygotowanie pracy doktorskiej, której promotorem była prof. dr hab. Barbara Kostka.

Po uzyskaniu stopnia naukowego doktora Kandydatka kontynuowała badania dotyczące oceny aktywności zarówno znanych leków, jak i nowo zsyntetyzowanych związków (m.in. kwasu acetylosalicylowego, pochodnych piperazyny i pirymidochinazoliny, lizynianu acetylosalicylowego, cisplatyny i jej pochodnych), wykorzystując zmodyfikowany i rozszerzony o inne metody oceny hemostazy opracowany przez siebie model badawczy (prace 7 i 8 według wykazu II A oraz prace 3, 4 i 7 według wykazu II D, załącznik 3). Obserwacje dr Joanny Sikory obejmowały również ocenę wpływu statyn, fenofibratów, polifenoli roślinnych oraz melatoniny na czynność płytek krwi, wybrane parametry hemostazy, wskaźniki stanu zapalnego i stresu oksydacyjnego u chorych z hiperlipidemią i zespołem metabolicznym (prace 2, 3, 5, 6 według wykazu II A i 2, 5, 6, 8, 9 według wykazu II D, załącznik 3).

Na podkreślenie zasługuje konsekwentne rozwijanie przez Habilitantkę zainteresowań naukowych oraz umiejętność nawiązywania współpracy z innymi jednostkami zarówno Uniwersytetu Medycznego w Łodzi np. Kliniką Chorób Wewnętrznych i Farmakologii Klinicznej, Zakładem Zaburzeń Krzepnięcia Krwi Katedry Nauk Biomedycznych, Zakładem Biologii i Botaniki Farmaceutycznej, jak również spoza macierzystej Uczelni m.in. Katedrą Biofizyki Skażeń Środowiska Uniwersytetu Łódzkiego, której następstwem są publikacje w

czasopismach zagranicznych o znaczącej renomie (odpowiednio praca 4 według wykazu II A, załącznik 3, praca w trakcie recenzji w Die Pharmazie).

Dr Joanna Sikora nie boi się nowych wyzwań, podejmując badania w zakresie istotnych z praktycznego punktu widzenia zagadnień dotyczących np. oceny aktywności biologicznej inhibitorów acetylocholinesterazy o potencjalnym znaczeniu w leczeniu i diagnostyce choroby Alzheimera, czy oceny biogodności dendrymerów PAMAM G2-G4 oraz gadolinowych kompleksów z nowo zsyntetyzowanymi pochodnymi kwasu imidoctowego (praca 1 według wykazu II D, praca 1 według wykazu II A, załącznik 3).

Charakteryzując dorobek naukowy Habilitantki należy wspomnieć, iż był on tworzony w czasie realizacji tematów prac własnych, których dr Joanna Sikora była kolejno wykonawcą (1998-2000), głównym wykonawcą (2001-2003), kierownikiem (2006-2008), by w latach 2008-2011 zostać kierownikiem grantu MNiSW.

Za osiągnięcia w pracy naukowo-badawczej otrzymała 5 nagród JM Rektora UM w Łodzi, w tym nagrodę indywidualną za rozprawę doktorską (2004) oraz cztery nagrody zespołowe II stopnia (2012, 2013, 2014). Ponadto w 2008 r. otrzymała zespołową nagrodę naukową Prezydenta Miasta Łodzi.

3. Ocena osiągnięcia naukowego

Cykl publikacji pod wspólnym tytułem „Plejotropowe właściwości ekstraktu z Aronii czarnoowocowej w badaniach *in vitro* i *in vivo*”, stanowiący podstawę do ubiegania się o stopień naukowy doktora habilitowanego, składa się z pięciu tematycznie powiązanych prac zamieszczonych w recenzowanych czasopismach o łącznym współczynniku wpływu 12,029. Ukazały się one w latach 2009-2014. W czterech pracach Kandydatka jest pierwszym autorem. Stanowią one konsekwentną kontynuację wyraźnie ukierunkowanych zainteresowań naukowych i głównego kierunku badawczego realizowanego przez Habilitantkę jeszcze przed uzyskaniem stopnia naukowego doktora. Świadczą one o dużej wiedzy, pracowitości, dociekliwości i pasji badawczej Autorki. Z oświadczeń współautorów wynika, że udział Kandydatki w pracach wspólnych jest dominujący i obejmował: opracowanie koncepcji badań, odpowiednie przygotowanie materiału biologicznego, wykonanie analiz, interpretację i analizę statystyczną wyników oraz napisanie manuskryptu. Współautorzy prac uczestniczyli natomiast w kwalifikacji pacjentów do badań, prowadzeniu badań podmiotowych i przedmiotowych, wykonaniu części analiz oceniających ogólny potencjał krzepnięcia, fibrynolizy, stres oksydacyjny, przygotowaniu materiału biologicznego, interpretacji i

opracowaniu wyników, konsultacji merytorycznej (w przypadku poszczególnych prac tworzących cykl udział współautorów wahał się od 5 do 30%).

Wszystkie prace wchodzące w skład cyklu habilitacyjnego są naukowo wartościowe, wnoszą one nową wiedzę w zakresie korzystnych modyfikacji czynników ryzyka rozwoju zmian miażdżycowych u pacjentów z zespołem metabolicznym pod wpływem bogatego w polifenole ekstraktu Aronii czarnoowocowej. Podjęcie przez dr Joannę Sikorę takich badań uważam za w pełni uzasadnione, gdyż uzyskane wyniki i wnioski płynące z prac mogą mieć potencjalne zastosowanie praktyczne, ważne dla optymalizacji terapii przeciwmiażdżycowej. Obserwacje Habilitantki doskonale wpisują się w nurt, rozwijających się dynamicznie, zainteresowań oceną bioaktywności substancji naturalnych zawartych w diecie, zwłaszcza będącej znaczącym źródłem prozdrowotnych polifenoli, istotnych w profilaktyce i terapii chorób cywilizacyjnych. Uzupełniają one poszukiwania odpowiedzi na pytania stanowiące podstawę największych wyzwań współczesnego starzejącego się społeczeństwa w programach zdrowia publicznego nie tylko w Polsce, ale również w innych krajach. Należy podkreślić ich charakter nowatorski. Tego rodzaju badania z udziałem ludzi nie znalazły dotychczas odzwierciedlenia w piśmiennictwie.

W aspekcie wykonawczym osiągnięcie naukowe Kandydatki zasługuje na pochwałę. Dr Joanna Sikora potrafi nie tylko zaplanować eksperyment, lecz również w miarę potrzeb stworzyć odpowiedni zwalidowany warsztat badawczy. Podczas realizacji badań Habilitantka wykorzystywała, opracowany wcześniej przez siebie, wieloparametryczny model doświadczalny. Użycie spektrofotometru sprzężonego z programem komputerowym umożliwiło dokonanie oceny aż 15 parametrów kinetycznych badanych procesów.

Zakres badań obejmował dwa dopełniające się obszary tematyczne. Jednym z nich była ocena wpływu ekstraktu z Aronii czarnoowocowej na aktywność płytek krwi, wybrane elementy układu krzepnięcia i fibrynolizy. Prowadzone obserwacje u pacjentów z zespołem metabolicznym wykazały korzystną modyfikację agregacji płytek krwi i lipidogramu po 4-tygodniowej suplementacji ekstraktem z aronii (praca 5 według wykazu I B, załącznik 3). Uzyskane obiecujące wyniki stały się inspiracją do zwiększenia grupy osób objętych dłuższym – 8 tygodniowym, stosowaniem ekstraktu i poszerzenia panelu badań hemostazy. Pozwoliły one na stwierdzenie znacznego zmniejszenia agregacji płytek krwi i spowolnienia tego procesu już po pierwszym miesiącu przyjmowania polifenolowego ekstraktu aronii. Zmniejszył się ogólny potencjał tworzenia skrzepu i fibrynolizy. Badania te mogą mieć znaczenie w prewencji zdarzeń sercowo-naczyniowych związanych z hiperaktywnością płytek towarzyszącą zespołowi metabolicznemu (praca 3 według wykazu I B, załącznik 3). Dr

Joanna Sikora potwierdziła uzyskane wyniki w badaniach *in vitro*. Wykazała istotne statystycznie, zależne od stężenia, hamowanie ADP-indukowanej adhezji i agregacji płytek przez polifenolowy ekstrakt z aronii, co może wskazywać na udział mechanizmu bezpośredniego blokowania szlaku aktywacji płytek zależnego od ADP. Stwierdziła hamowanie aktywności amidolitycznej trombiny. Interesujące są badania Kandydatki oceniające wpływ polifenoli na proces fibrynolizy. Charakter nowatorski miało wykazanie w badaniach *in vitro* hamowania aktywności amidolitycznej plazminy pod wpływem wymienionego ekstraktu (praca 2 według wykazu II B, załącznik 3).

Drugim kierunkiem badań Habilitantki, uwzględniającym zapalny charakter zmian miażdżycowych, była ocena wpływu ekstraktu z aronii na stężenie lipidów, markery stresu oksydacyjnego, ciśnienie tętnicze krwi i aktywność enzymu konwertującego angiotensynę I. Dr Joanna Sikora wykazała korzystną modyfikację czynników ryzyka rozwoju miażdżycy u pacjentów z zespołem metabolicznym stosujących preparaty zawierające polifenole aroniowe. 1-miesięczna suplementacja spowodowała zmniejszenie ciśnienia skurczowego krwi, stężenia cholesterolu całkowitego, jego frakcji LDL oraz triglicerydów, obniżeniu uległo stężenie mediatora stanu zapalnego endoteliny 1, poprawiły się markery stresu oksydacyjnego – wzrosła aktywność dysmutazy ponadtlenkowej i peroksydazy glutationowej. Po kolejnym miesiącu obserwowano dalsze korzystne zmiany wartości analizowanych parametrów (praca 4 według wykazu I B, załącznik 3). Badania oceniające aktywność enzymu konwertującego angiotensynę I prowadzone *in vivo* i *in vitro* wykazały pozytywne hipotensyjne działanie ekstraktu z aronii, które może być wypadkową hamującej aktywności ACE działania polifenoli, jak również ich działania antyoksydacyjnego i przeciwzapalnego. Może to potencjalnie skłaniać do jego wykorzystywania przez pacjentów z przeciwwskazaniem do terapii syntetycznymi inhibitorami ACE (praca 1 według wykazu I B, załącznik 3).

Obowiązek recenzenta nie pozwala mi jednak na powstrzymanie się od pewnej uwagi dotyczącej przygotowania komentarza do cyklu publikacji. Uważam, że dla prawidłowego usystematyzowania obserwacji powinien się w nim znaleźć rozdział zawierający cele pracy, którym odpowiadałyby wyszczególnione na stronach 15-16 wnioski.

Osiągnięcie naukowe dr Joanny Sikory oceniam pozytywnie ze względu na duże znaczenie praktyczne i poznawcze wzbogacające wiedzę zarówno z dziedziny biologii medycznej, farmakologii, farmakologii klinicznej, chorób wewnętrznych, a także medycyny laboratoryjnej. Doskonałe opanowanie trudnego warsztatu badawczego, przemyślany sposób prowadzenia badań, uzyskane wyniki, w dużej mierze o unikalnym charakterze, stawianie

hipotez istotnych dla praktyki klinicznej, świadczą o dojrzałości naukowej Habilitantki i Jej rzetelnym przygotowaniu do samodzielnej pracy twórczej.

4. Ocena działalności dydaktyczno-wychowawczej

Dr Joanna Sikora rozpoczęła działalność dydaktyczno-wychowawczą w Zakładzie Chemii Farmaceutycznej i Analizy Leków UM w Łodzi w 2005 r. Obecnie prowadzi ćwiczenia z analizy ilościowej leków oraz farmakopealnych metod analizy leków działających na receptory układu wegetatywnego, ponadto autorskie zajęcia fakultatywne dla studentów II (Rola farmaceuty w promocji zdrowia) i IV (Analiza leków, środków psychoaktywnych i dopingujących w materiale biologicznym) roku kierunku farmacja oraz III (Wpływ leków na wyniki badań laboratoryjnych, Analiza laboratoryjna substancji leczniczych, psychoaktywnych i dopingowych w materiale biologicznym) roku kierunku medycyna laboratoryjna. W latach 2005-2010 prowadziła zajęcia fakultatywne Analiza w terapii monitorowanej dla studentów IV roku kierunku farmacja, a od 2007 do 2008 r. zajęcia fakultatywne Diagnostyka laboratoryjna terapii lekami dla studentów IV roku kierunku medycyna laboratoryjna. W latach 2001-2003 prowadziła ćwiczenia z biochemii dla studentów II roku kierunku medycyna laboratoryjna. Była opiekunem 8 prac magisterskich.

W latach 2010-2011 Habilitantka brała udział w konkursie na przygotowanie wykładów dla studentów oraz absolwentów uczelni i szkół medycznych realizowanego w ramach Programu Operacyjnego Kapitał Ludzki, Priorytet IV. Szkolnictwo wyższe i nauka, Działanie 4.1. Wzmocnienie i rozwój potencjału dydaktycznego uczelni oraz zwiększenie liczby absolwentów kierunków o kluczowym znaczeniu dla gospodarki opartej na wiedzy, co zaowocowało umieszczeniem Jej 4 wykładów na platformie e-learningowej.

Od 2005 r. jest opiekunem Studenckiego Koła Naukowego działającego w Zakładzie Chemii Farmaceutycznej, Analizy Leków i Radiofarmacji.

5. Ocena działalności organizacyjnej

Habilitantka była w latach 2003-2005 sekretarzem Wydawnictwa Towarzystwa Terapii Monitorowanej, od 2005 r. recenzentem. Ponadto była członkiem komitetu organizacyjnego IX Ogólnopolskiego Zjazdu Towarzystwa Terapii Monitorowanej „Postępy farmakoterapii w chorobach wewnętrznych”, który odbył się od 1 do 3 grudnia 2005 r. w Arturówku. W latach 2009-2014 była członkiem Wydziałowej Komisji Rekrutacyjnej UM w

Łodzi dla kierunków Farmacja i Analityka Medyczna. Od 2010 r. jest koordynatorem systemu „Wirtualna Uczelnia” w Zakładzie Chemii Farmaceutycznej, Analizy Leków i Radiofarmacji.

Od 2010 r. w ramach działalności usługowej macierzystego Zakładu wykonuje, na zlecenie aptek szpitalnych, prywatnych i przedsiębiorstw badawczo-produkcyjnych z Łodzi i województwa łódzkiego, farmakopealną analizę wody oczyszczonej wytwarzanej w aptece.

Podsumowanie

Dr n. farm. Joanna Sikora jest doświadczonym pracownikiem naukowo-dydaktycznym. Jej dorobek naukowy jest znaczny, udokumentowany oryginalnymi publikacjami zamieszczonymi w języku polskim i angielskim w czasopismach recenzowanych o szerokim zasięgu. W rozwoju naukowym Habilitantki zwraca uwagę wyraźny i konsekwentny kierunek badawczy, łączący z powodzeniem elementy nauk podstawowych, eksperymentu i praktycznych zastosowań klinicznych. Kandydatka charakteryzuje się przy tym samodzielną inwencją twórczą oraz umiejętnością współpracy z interdyscyplinarnymi zespołami badawczymi. Jej prace wykazują niejednokrotnie charakter pionierski.

Stwierdzam, że dr n. farm. Joanna Sikora jest w pełni przygotowana do samodzielnego prowadzenia badań naukowych, a zarówno znaczny, dobrze udokumentowany, oryginalny dorobek naukowy, w tym osiągnięcie w postaci cyklu publikacji powiązanych tematycznie stanowiące przedmiot postępowania, doświadczenie w pracy dydaktycznej, organizacyjnej Habilitantki, odpowiadają warunkom wymaganym do uzyskania stopnia naukowego doktora habilitowanego. Zwracam się zatem do Wysokiej Rady Wydziału Nauk o Zdrowiu Uniwersytetu Medycznego w Łodzi z wnioskiem o dopuszczenie Kandydatki do dalszych etapów postępowania habilitacyjnego.

Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu
KATEDRA I ZAKŁAD
FARMAKOLOGII KLINICZNEJ
kierownik
prof. dr hab. Anna Wiela-Hojeńska