



UNIwersYTET JAGIELLOŃSKI  
COLLEGIUM MEDICUM  
W KRAKOWIE

Wydział Farmaceutyczny

prof. dr hab. Agnieszka Szopa

Kraków, 24.05.2024 r.

Katedra i Zakład Botaniki Farmaceutycznej  
Wydział Farmaceutyczny  
Uniwersytet Jagielloński *Collegium Medicum*  
ul. Medyczna 9  
30-688 Kraków

**R E C E N Z J A**

rozprawy doktorskiej zatytułowanej

**„Opracowanie układów dostarczania aktywnych biologicznie substancji  
o potencjale transformacji mikrobiomu jelitowego”**

**wykonanej przez mgr farm. Szymona Sipa**

pod opieką promotorów: prof. dr hab. Judyty Cieleckiej-Piontek

(Katedra i Zakład Farmakognozji i Biomateriałów Kolegium Nauk Farmaceutycznych,  
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu)

oraz dr hab. Marcina Żarowskiego, prof. UMP

(Katedra i Klinika Neurologii Wieku Rozwojowego, Wydział Nauk o Zdrowiu, Uniwersytet  
Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu)

Na rozprawę doktorską mgr farm. Szymona Sipa zatytułowaną: „Opracowanie układów dostarczania aktywnych biologicznie substancji o potencjale transformacji mikrobiomu jelitowego”, składa się spójny tematycznie cykl pięciu publikacji oryginalnych opublikowanych w latach 2022-2024. Trzy publikacje zostały opublikowane w czasopiśmie *Antioxidants*, jedna w *Nutrients* i jedna w *Molecules*:

- Sip S, Szymanowska D, Chanaj-Kaczmarek J, Skalicka-Woźniak K, Budzyńska B, Wronikowska-Denysiuk O, Słowik T, Szulc P, Cielecka-Piontek J. Potential for Prebiotic Stabilized *Cornus mas* L. Lyophilized Extract in the Prophylaxis of Diabetes Mellitus in Streptozotocin Diabetic Rats. *Antioxidants*. 2022; 11(2):380 (IF=7,0; punktacja MNiSW=100).
- Sip S, Sip A, Szulc P, Cielecka-Piontek J. Haskap Berry Leaves (*Lonicera caerulea* L.) – The Favorable Potential of Medical Use. *Nutrients*. 2022; 14(19):3898 (IF=5,9; punktacja MNiSW=140).
- Sip S, Sip A, Szulc P, Selwet M, Żarowski M, Czerny B, Cielecka-Piontek J. Exploring Beneficial Properties of Haskap Berry Leaf Compounds for Gut Health Enhancement. *Antioxidants*. 2024; 13(3):357 (IF=7,0; punktacja MNiSW=100).



UNIwersytet Jagielloński  
COLLEGIUM MEDICUM  
W KRAKOWIE

Wydział Farmaceutyczny

- **Sip S**, Sip A, Miklaszewski A, Żarowski M, Cielecka-Piontek J. Zein as an Effective Carrier for Hesperidin Delivery Systems with Improved Prebiotic Potential. *Molecules*. 2023; 28(13):5209 (IF=4,6; punktacja MNiSW=140).
- **Sip S**, Rosiak N, Sip A, Żarowski M, Hojan K, Cielecka-Piontek J. A Fisetin Delivery System for Neuroprotection: A Co-Amorphous Dispersion Prepared in Supercritical Carbon Dioxide. *Antioxidants*. 2024; 13(1):24 (IF=7,0; punktacja MNiSW=100).

Łączny współczynnik oddziaływania (*Impact Factor, IF*) publikacji wynosi 31,5, co odpowiada 580 pkt MNiSW. We wszystkich pracach Pan mgr Szymon Sip jest pierwszym autorem. Autorem korespondencyjnym jest Promotor pracy doktorskiej – prof. dr hab. Judyta Cielecka-Piontek. Na podstawie załączonych oświadczeń współautorów, można wywnioskować wiodący udział Pana Szymona Sipa w realizacji prac eksperymentalnych, interpretacji wyników i powstawaniu manuskryptów.

**Ocena układu rozprawy doktorskiej**

Rozprawę doktorską stanowi spójny tematycznie cykl prac dotyczący opracowania układów dostarczania ekstraktów lub metabolitów roślinnych z wybranymi nośnikami oraz ocena ich aktywności biologicznej w tym ich wpływ na mikrobiom jelitowy.

Rozprawa doktorska składa się z 8 rozdziałów wraz z podrozdziałami, zatytułowanych następująco: 1. Wykaz publikacji stanowiących podstawę postępowania w sprawie o nadanie stopnia naukowego doktora; 2. Aktywność naukowa doktoranta oraz opis dorobku naukowego; 2.1. Publikacje naukowe niewchodzące w skład rozprawy doktorskiej; 2.2. Realizowane projekty; 2.3. Komunikaty i wystąpienia zjazdowe (wystąpienia ustne); 2.4. Komunikaty i wystąpienia zjazdowe (prezentacje posterowe); 2.5. Nagrody i stypendia; 2.6. Współautorstwo w komunikatach i wystąpieniach zjazdowych; 2.7. Szkolenia i staże; 3. Przedmiot badań; 3.1. Wstęp; 3.2. Cel i założenia pracy; 3.3. Omówienie poszczególnych prac wchodzących w skład cyklu; 3.4. Wnioski; 3.5. Perspektywy dalszych badań; 4. Piśmiennictwo; 5. Streszczenie polskie; 6. Streszczenie angielskie; 7. Kopia artykułów stanowiących cykl publikacji; 8. Pisemne oświadczenia współautorów prac tworzących cykl.



UNIwersytet Jagielloński  
COLLEGIUM MEDICUM  
W KRAKOWIE

Wydział Farmaceutyczny

Tekst rozprawy obejmuje 32 ponumerowane strony. Strony z załączonymi kopiami publikacji i oświadczeniami współautorów nie zostały ponumerowane. Cytowane są 43 pozycje literaturowe. W pracy nie zamieszczono rycin ani tabel.

*Rozdział nr 2* przedstawia sylwetkę naukową Doktoranta. *Wstęp* obejmuje 2 strony i nakreśla celowość podjętych badań związanych z wpływem ekstraktów roślinnych na mikrobiotę jelitową, cukrzycę typu II i choroby neurodegeneracyjne. Brakuje w nim wprowadzenia do tematu nośników substancji bioaktywnych oraz charakterystyki roślin i związków objętych tematyką badawczą. Te informacje znajdują się w początkowych fragmentach opisów poszczególnych publikacji w dalszych częściach pracy. W rozdziale *Cel i założenia pracy*, Doktorant sprecyzował nadrzędny cel swoich badań i metody służące do jego osiągnięcia. W rozdziale *Omówienie poszczególnych prac wchodzących w skład cyklu*, Doktorant kolejno streścił metodykę, wyniki i dyskusję zawartą w poszczególnych publikacjach stanowiących cykl. Na końcu Doktorant trafnie wyciągnął najważniejsze *Wnioski* i podkreślił innowacyjne aspekty przeprowadzonych badań oraz przedstawił *Perspektywy dalszych badań*, co świadczy o Jego dojrzałości naukowej. Zebrane *Piśmiennictwo* zostało dobrane odpowiednio i obejmuje głównie najnowsze pozycje naukowe i trafnie popiera podejmowaną tematykę badawczą. Dysertacja zawiera *Streszczenie* w język polskim i w języku angielskim.

Pracę charakteryzuje staranne i zwięzłe opracowanie, w którym pojawiają się pojedyncze błędy stylistyczne i literówki. Praca jest poprawna pod względem formalno-językowym.

### **Ocena merytoryczna i metodologiczna rozprawy doktorskiej**

Celem pracy doktorskiej było opracowanie układów dostarczania ekstraktów roślinnych - z owoców *Cornus mas* L. (dereń jadalny) i liści *Lonicera caerulea* L. (jagoda kamczacka), lub czystych metabolitów z grupy flawonoidów - hesperydyny i fisetyny z wybranymi nośnikami i określenie ich rozpuszczalności, przenikalności oraz wpływu na aktywność biologiczną. Ocenie poddano wpływ badanych ekstraktów oraz związków czynnych na profilaktykę i terapię cukrzycy typu II oraz/lub chorób neurodegeneracyjnych poprzez m.in. korzystny wpływ na mikrobiom jelitowy oraz bezpośrednie badania aktywności hamującej  $\alpha$ -glukozydazę, lipazę, hialuronidazę oraz acetylocholinoesterazę. Ponadto ocenie poddano potencjał antyoksydacyjny stosując m.in. testy DPPH, FRAP, ABTS i CUPRAC.





UNIwersytet Jagielloński  
COLLEGIUM MEDICUM  
W KRAKOWIE

Wydział Farmaceutyczny

Pan Magister Szymon Sip w przedstawionej do oceny rozprawie doktorskiej przyjął system oddzielnego opisywania poszczególnych publikacji stanowiących cykl. Po zaznajomieniu się ze wszystkimi pięcioma oryginalnymi publikacjami, rzeczywiście można uznać, iż stanowią cykl realizujący zadany cel doktoratu. Należy jednak zauważyć, że bezpośrednia dyskusja pomiędzy poszczególnymi publikacjami jest dość trudna, ponieważ realizowane badania dotyczą odrębnych gatunków oraz odrębnych związków roślinnych.

Doktorant we *Wstępie* swojej rozprawy doktorskiej omówił wysokie znaczenie badań nad mikrobiomem jelitowym i jego wpływem na dobry stan zdrowia. Szczególnie w ostatnich latach ta tematyka badawcza jest bardzo intensywnie eksploatowana i właśnie bakteriom jelitowym przypisywana jest kluczowa rola w zakresie metabolizowania związków dostarczonych z dietą, jak również ksenobiotyków, w tym leków. Badania naukowe udowadniają szczególnie wpływ mikrobiomu jelitowego na choroby metaboliczne takie jak m.in. cukrzyca czy choroby neurodegeneracyjne, które interesowały Doktoranta w ramach badań. We *Wstępie* został również poruszony problem cukrzycy typu II oraz chorób Alzheimera i Parkinsona, jako jednych z najczęściej występujących schorzeń cywilizacyjnych. Doktorant słusznie podkreślił istotę prowadzenia badań naukowych i poszukiwania nowych sposobów ich terapii. Ponadto wskazał ciekawy aspekt wpływu dysbiozy mikrobiomu jelitowego na rozwój tych chorób, wskazując na zasadność tematyki, którą podjął. Problematyka rozprawy doktorskiej Pana Szymona Sipa jest interesującym i w wielu aspektach innowacyjnym zagadnieniem badawczym.

W przedstawionej, w pierwszej publikacji, charakterystyce *Cornus mas* (derenia jadalnego), Doktorant podkreślił znaczenie tego gatunku w profilaktyce cukrzycy. W ramach badań oceniono potencjał przeciwutleniający oraz zdolność do hamowania  $\alpha$ -glukozydazy ekstraktów z owoców *C. mas*. Ponadto przeprowadzono badania *in vivo* (na szczurach) w celu sprawdzenia wpływu ekstraktów na mikrobiotę jelitową. Badaniami objęto ekstrakty z owoców trzech polskich odmian derenia (*Słowianin*, *Florianka*, *Bolestraszycki*) oraz jednej odmiany ukraińskiej (*Wydlubieckij*). Ekstrakty oznaczono pod kątem zawartości polifenoli, antocyjanów oraz kwasu loganowego przy pomocy technik spektrofotometrycznych oraz ultrawysokosprawnej chromatografii cieczowej z detektorem diodowym (UHPLC-DAD). Badania aktywności biologicznej ekstraktów z owoców cv. *Wydlubieckij* (hamowania  $\alpha$ -glukozydazy i potencjału antyoksydacyjnego) wykazały najlepsze rezultaty. Dla tych ekstraktów





UNIwersytet Jagielloński  
COLLEGIUM MEDICUM  
W KRAKOWIE

Wydział Farmaceutyczny

opracowano preparatykę układu dostarczania, którą oparto na procesie liofilizacji poprzez rozproszenie wyciągu z owoców derenia w roztworze inuliny. Układy te zastosowano w badaniach *in vivo* na szczurach, u których model cukrzycy indukowano streptozocyną. Uzyskane wyniki nie wykazały wpływu ekstraktu z *C. mas* na poziom glukozy we krwi, ani na masę badanych zwierząt. Doktorant zauważył, że może to wynikać z różnic w zastosowanej dawce i długości trwania leczenia w porównaniu do opisywanych wcześniej wyników innych autorów. Interesujące rezultaty uzyskano w wyniku analizy mikrobiotycznej próbek kału szczurów. Wykazano pozytywny wpływ dodatku ekstraktu z owoców derenia z inuliną na skład mikrobioty jelitowej (wzrost liczebności bakterii probiotycznych z rodzaju *Bifidobacterium* i *Lactobacillus*).

W ramach drugiej publikacji Doktorant przeprowadził badania mające na celu zaproponowanie leczniczego użycia ekstraktów z liści *Lonicera caerulea* L. (jagody kamczackiej) - czterech polskich odmian hodowlanych (*Atut*, *Duet*, *Wojtek* i *Zojka*) oraz jednej rosyjskiej (*Jugana*). W ramach badań oceniono aktywność przeciwzapalną (hamowanie hialuronidazy), przeciwhipelipidemiczną (hamowanie lipazy) oraz potencjał przeciwutleniający (testy DPPH i FRAP) ekstraktów. Ponadto zostały one przebadane na zawartość sumy polifenoli jak również związków czynnych: kwasu loganowego, kwasu chlorogenowego, kwasu kawowego oraz rutyny. Badania wykazały najlepsze wyniki dla ekstraktów z liści odmiany *Juganda*. Doktorant na podstawie przeprowadzonych prac, stwierdził, że liście jagody kamczackiej mogą mieć potencjalne znaczenie jako surowiec roślinny w terapii cukrzycy typu II i hiperlipidemii. Badania te kontynuowano i przedstawiono w publikacji nr 3. W ramach badań przeprowadzono proces optymalizacji otrzymywania wyciągu i prace formułacyjne dla ekstraktów z liści odmiany *Juganda*. Przeprowadzono optymalizację procesu ekstrakcji i wytypowano 50% ekstrakt etanolowy o wysokiej zawartości polifenoli w tym kwasu loganowego, kwasu chlorogenowego, rutyny i kwercetyny, jako najlepszy do opracowania układu dostarczania z potencjałem do modyfikacji mikrobioty jelitowej. Oceniono aktywność przeciwutleniającą testami ABTS, CUPRAC, DPPH, i FRAP oraz oznaczono aktywność hamowania  $\alpha$ -glukozydazy, hialuronidazy i lipazy. Opracowano układy z dekstrynami o zmiennej długości łańcucha (5000, 40000, 70000 g/mol). Ponadto przeprowadzono analizy mikrobiologiczne, na podstawie których stwierdzono znaczny wpływ układów na wzrost szczepów bakteryjnych. Szczególnie istotne wyniki uzyskano dla szczepów bakterii *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium animalis*, *Lactobacillus*



UNIwersytet Jagielloński  
COLLEGIUM MEDICUM  
W KRAKOWIE

Wydział Farmaceutyczny

*salivarius*, *Lactobacillus plantarum* 299v, *Lactobacillus helveticus* i *Lactobacillus rhamnosus* GG. Na podstawie uzyskanych rezultatów, Doktorant stwierdził, że ekstrakt z liści jagody kamczackiej w formie układów dekstranowych może służyć w przyszłości, jako narzędzie do korzystnej modulacji składu mikrobioty jelitowej.

Następne badania, związane z realizacją celów pracy doktorskiej, skierowano na izolowane flawonoidy – hesperydynę i fisetynę.

Hesperydyna to związek z grupy flawonoidów o ważnej aktywności biologicznej m.in. przeciwutleniającej, przeciwcukrzycowej, przeciwnowotworowej i neuroprotekcijnej. Cieszy się on zainteresowaniem wśród badaczy zajmujących się między innymi profilaktyką występowania chorób cywilizacyjnych. Przystawalność hesperydyny w organizmie uzależniona jest od jej metabolizmu z udziałem mikrobioty jelitowej. Doktorant w ramach realizowanej pracy podjął wyzwanie opracowania systemu dostarczania tego związku w układach zawierających solubilitatory: Soluplus®, Pluronic F-127, hydroksypropylo- $\beta$ -cyklodekstryna (HP- $\beta$ -CD - ang. *Hydroxypropyl- $\beta$ -cyclodextrin*) w formie pojedynczych, binarnych i potrójnych systemów z zeiną. Otrzymane układy poddano analizie w celu scharakteryzowania strukturalnych oraz fizykochemicznych zmian zachodzących w badanych systemach metodą spektroskopii w podczerwieni z transformacją Fouriera (FT-IR - ang. *Fourier Transform Infrared Spectroscopy*) i proszkowej dyfrakcji promieniami rentgenowskimi (PXR - ang. *Powder X-ray Diffraction*). Najlepsze wyniki badań rozpuszczalności uzyskanych systemów uzyskano dla potrójnego systemu zawierającego hesperydynę, zeinę i HP- $\beta$ -CD, dla którego stwierdzono ponad 6-krotną poprawę rozpuszczalności hesperydyny w porównaniu do czystej substancji. Podobnie, najlepsze wyniki dla tego systemu uzyskano w przypadku oznaczenia aktywności inhibicji  $\alpha$ -glukozydazy oraz potencjału antyoksydacyjnego przy użyciu testów ABTS oraz FRAP. Ponadto przeprowadzono analizę uwalniania hesperydyny w mediach stymulujących kolejne odcinki przewodu pokarmowego (żołądek - pH 1,2 i jelito - pH 6,8), gdzie również najlepsze rezultaty efektu utrzymania poprawionej rozpuszczalności hesperydyny przy jednoczesnym zachowaniu profilu przedłużonego uwalniania stwierdzono dla systemu potrójnego opartego na HP- $\beta$ -CD i zeinie. W systemie tym hesperydyna charakteryzowała się rozpuszczalnością wynoszącą 52% przy pH 1,2 i 65% przy pH 6,8 oraz przedłużonym profilem uwalniania z *plateau* osiągniętym po około 18 godzinach badania. Również badania przeprowadzone na modelu bazującym na płynie symulującym sok jelitowy na czczo (FaSSIF



UNIwersytet Jagielloński  
COLLEGIUM MEDICUM  
W KRAKOWIE

Wydział Farmaceutyczny

- ang. *Fasted State Simulated Intestinal Fluid*) oraz płynie symulującym sok jelitowy po posiłku (FeSSIF - ang. *Fed State Simulated Intestinal Fluid*) wykazały podobne wyniki dla potrójnego systemu. W ramach badań testowanych układów na mikrobiom jelitowy wykazano ich korzystny wpływ na jeden z najważniejszych szczepów mikrobioty - *Lactobacillus plantarum* 299v. Niezwykle interesujące wyniki dla opracowania układów zawierających hesperydynę udowodniły poprawę jej biodostępności oraz w efekcie możliwość zwiększenia efektywności jej działania terapeutycznego.

Drugim izolowanym flawonoidem, który był obiektem badań Doktoranta mających na celu zwiększenie jego biodostępności, była fisetyna. Jest to również interesujący współcześnie związek, któremu przypisywane są właściwości senolityczne oraz chroniące przed procesami neurodegeneracyjnymi. Doktorant podjął się opracowania metody poprawy biodostępności tego związku przez poprawę jej rozpuszczalności. Zastosowano współstrącanie fisetyny z funkcjonalnym nośnikiem (kopowidonem) w przepływającym nadkrytycznym dwutlenku węgla. Stwierdzono znaczne zwiększenie rozpuszczalności w opracowanym układzie 10% fisetyny. Następnie przeprowadzono ocenę szybkości rozpuszczania w mediach symulujących sok żołądkowy (pH 1.2) oraz środowisko jelitowe (pH 6.8). Stwierdzono wyższy procent uwolnienia fisetyny z układu amorficznego względem substancji krystalicznej. Oceniono również przenikalność tego związku w modelu równoległego badania przepuszczalności sztucznej membrany (*PAMPA* – ang. *Parallel artificial membrane permeability assay*) oraz przez barierę krew-mózg (BBB – ang. *Blood-brain barrier*). Stwierdzono poprawę przepuszczalności amorficznego układu o zawartości 10% fisetyny w porównaniu z czystym związkiem. Ponadto w ramach badań oceniono potencjał antyoksydacyjny układu z wykorzystaniem testów: ABTS, CUPRAC, DPPH i FRAP. Stwierdzono, że poprawa rozpuszczalności osiągnięta przez amorficzny system o zawartości 10% fisetyny znacząco wpływała na zwiększenie aktywności przeciwutleniającej. W przeprowadzonej równoległej ocenie aktywności neuroprotektoryjnej, stwierdzono korzystne wyniki dla opracowanego układu w przypadku hamowania aktywności enzymów: acetylocholinoesterazy (*AChE* – ang. *acetylcholinesterase*) i butyrylocholinoesterazy (*BuChE* - ang. *butyrylcholinesterase*). W ramach tych badań oceniono aktywność przeciwdrobnoustrojową uzyskanego układu amorficznego w stosunku do szczepów: *E. coli*, *P. aeruginosa*, *C. albicans*, *S. aureus* i *B. subtilis* oraz aktywność probiotyczną w stosunku do bakterii: *L. rhamnosus* GG, *L. plantarum* 299v i *L. paracasei*. Potwierdzono pozytywny wpływ opracowanego





UNIwersytet Jagielloński  
COLLEGIUM MEDICUM  
W KRAKOWIE

Wydział Farmaceutyczny

układu na aktywność przeciwdrobnoustrojową przy jednoczesnym braku negatywnego działania na wzrost mikrobioty jelitowej. Uzyskane wyniki są niezwykle interesujące oraz mają charakter aplikacyjny. Amorficzny system dostarczania o zawartości 10% fisetyny może znacząco zwiększyć rozpuszczalność tego związku, a tym samym jego biodostępność. Fakt ten ma istotne znaczenie dla opracowania skutecznych strategii terapeutycznych wykorzystujących fisetynę.

Podsumowując, w mojej opinii, badania przeprowadzone w ramach pracy doktorskiej Pana Szymona Sipa są niezwykle interesujące i mają duży potencjał aplikacyjny. Wybrane dwa gatunki - dereń jadalny oraz jagoda kamczacka cieszą się obecnie dużym zainteresowaniem jako potencjalne surowce lecznicze. Doktorant udowodnił w ramach przeprowadzonych badań ich potencjalne, korzystne działanie w profilaktyce i leczeniu cukrzycy typu II przez korzystny wpływ na mikrobiotę jelitową. Ponadto zaproponował zastosowanie liści jagody kamczackiej jako surowca zielarskiego. Bardzo wartościowe są również opracowane systemy dostarczania hesperydyny o przedłużonym profilu uwalniania oraz amorficzny układ fisetyny o poprawionej rozpuszczalności, przenikalności i zwiększonej aktywności antyoksydacyjnej i przeciwbakteryjnej. Izolowane związki naturalne często wchodzi w skład preparatów leczniczych, a badania nad zwiększeniem ich biodostępności są niezwykle cenne w perspektywie ich zastosowania w terapii chorób cywilizacyjnych takich jak cukrzyca, choroba Alzheimera czy Parkinsona.

Istotnym i świadczącym o dojrzałości naukowej jest fakt, iż Doktorat w rozprawie doktorskiej, nakreślił perspektywy swoich dalszych badań. Deklaruje On skupienie się na poszukiwaniu związku pomiędzy mikrobiotą jelitową a zdrowiem metabolicznym oraz funkcjonowaniem układu nerwowego. Jest to niezwykle interesujący współcześnie trend badawczy, a wyniki wstępnych badań oraz zdobyte doświadczenie w tym kierunku będzie bardzo ważne dla przyszłego rozwoju naukowca. Doktorant pragnie również w przyszłości wykonywać innowacyjne badania związane z opracowywaniem układów dostarczania senolityków, bardzo obiecującej grupy związków naturalnych.

Pan Szymon Sip bez wątplenia w czasie realizacji pracy doktorskiej jak również zaangażowania w realizację innych badań naukowych prowadzonych w Jednostce, zapoznał się z wieloma nowoczesnymi technikami badawczymi. Na szczególną uwagę zasługują zastosowane nowoczesne techniki opracowania układów dostarczania oraz badania biodostępności, jak również metody chromatograficzne oraz szeroki zakres oznaczeń biologicznych, szczególnie mikrobiologicznych.



UNIwersYTET JAGIELLOŃSKI  
COLLEGIUM MEDICUM  
W KRAKOWIE

Wydział Farmaceutyczny

Nabyte umiejętności są niezwykle istotne w perspektywie dalszego rozwoju naukowego Doktoranta. Należy tu zwrócić szczególną uwagę na rolę promotorów, którzy umożliwili Panu Szymonowi Sipowi przeprowadzenie tak rozległych, wielowątkowych, a jednocześnie kompleksowych badań skupiających się na surowcu naturalnym. Znaczenie tego typu prac badawczych jest niezwykle interesującym i ważnym trendem w poszukiwaniu bezpiecznych terapii i profilaktyki chorób cywilizacyjnych.

Moje uwagi zamieszczam poniżej:

- Czym podyktowany był dobór gatunków oraz metabolitów roślinnych, które były testowane w ramach rozprawy doktorskiej?
- Jakie inne związki z grupy senolityków chciałby Pan objąć badaniami w przyszłości i czy planowane jest opracowanie wniosków patentowych albo komercjalizacja badań?

**Ocena dorobku naukowego**

Pan Szymon Sip już w czasie studiów wykazywał zainteresowanie pracą naukową uczestnicząc w działalności Studenckich Kół Naukowych: Koła Naukowego *Chemia Leków* (2016–2018) oraz Koła Naukowego *Herba* (2018–2019). Jako student farmacji uzyskał stypendium JM Rektora Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu dla najlepszych studentów (2018/2019), oraz odbył roczny staż w Katedrze Biotechnologii i Mikrobiologii Żywności Uniwersytetu Przyrodniczego w Poznaniu (2018 r).

Pan Szymon Sip ukończył studia farmaceutyczne w 2019 roku z wyróżnieniem. Tytuł magistra uzyskał realizując pracę pt. „Chitosanowe układy wybranej pochodnej aryloksyalkiloaminopropranololu” w Katedrze i Zakładzie Farmakognozji Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu pod opieką dr hab. Magdaleny Paczkowskiej-Walendowskiej. Od 07.02.2020 do 31.09.2022 r. pracował na stanowisku samodzielnego referenta naukowo-technicznego w Katedrze i Zakładzie Farmakognozji, a od 01.10.2022 r. jest zatrudniony na stanowisku asystenta w Katedrze i Zakładzie Farmakognozji i Biomateriałów Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu.

Pan Szymon Sip miał okazję zdobyć cenne doświadczenie jako wykonawca aż w sześciu projektach realizowanych przy finansowym wsparciu ze źródeł zewnętrznych (Narodowe Centrum Nauki – programy Tango i Sonata; Narodowe Centrum Badań i Rozwoju - Program Badań Stosowanych; Fundusze Europejskie – Program Operacyjny Inteligentny Rozwój 2014-2020 i Program Wiedza



UNIwersYTET JAGIELLOŃSKI  
COLLEGIUM MEDICUM  
W KRAKOWIE

Wydział Farmaceutyczny

Edukacja Rozwój 'Najlepsi z najlepszych!' oraz program INNOCHEM realizowany we współpracy z firmą Orlen Południe).

Pan Szymon Sip, poza publikacjami stanowiącymi cykl rozprawy doktorskiej, jest współautorem aż czternastu innych prac w renomowanych czasopismach. Całkowity współczynnik IF Jego dorobku naukowego jest bardzo wysoki - wynosi 83,153 (punktacja MNiSW=2035). Pan Szymon Sip samodzielnie prezentował wyniki badań; w formie wystąpienia ustnego na konferencji krajowej oraz w formie posterów na sześciu konferencjach międzynarodowych. Jest też współautorem czterech innych zgłoszeniach konferencyjnych.

Pan Szymon Sip odbył trzy staże naukowe: w Zakładzie Farmakologii i Fitochemii Instytutu Włókien Naturalnych i Roślin Zielarskich, Plewiska (26.06.2023 – 26.07.2023), w Katedrze Biotechnologii i Mikrobiologii Żywności, Uniwersytetu Przyrodniczego w Poznaniu (01.01.2018 – 31.12.2018) oraz w firmie Natoli Poland, Plichowo (06.2019 - szkolenie z zakresu tabletkowania).

Znakomita aktywność naukowa Pana Szymona Sipa została trzykrotnie wyróżniona zespołowymi nagrodami naukowymi JM Rektora Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu (w roku: 2021, 2022 i 2023). Dotychczasowy dorobek oraz aktywność naukowa Pana mgr Szymona Sipa wskazują, że posiada On wysokie umiejętności współpracy, jest otwarty na zdobywanie nowych umiejętności i jest dobrym kandydatem do uzyskania stopnia naukowego doktora.

**Podsumowanie i wniosek końcowy**

Podsumowując, w ramach pracy doktorskiej Pan mgr Szymon Sip po raz pierwszy wykonał badania dotyczące opracowania układów dostarczania naturalnych substancji aktywnych wpływających na stan mikrobiomu jelitowego oraz wskazał ich pośredni wpływ na profilaktykę cukrzycy typu II i chorób neurodegeneracyjnych. W realizacji zadanego celu posłużył się wieloma metodami badawczymi m.in. z zakresu fitochemii, biodostępności czy też aktywności biologicznej *in vitro* i *in vivo*.

Przedłożoną do oceny rozprawę doktorską Pana mgr Szymona Sipa oceniam wysoko. Wyniki badań, posiadają istotne walory poznawcze i nakreślają możliwości kontynuacji powziętych badań.

W mojej opinii, rozprawa doktorska Pana mgr Szymona Sipa, stanowi oryginalne rozwiązanie postawionego problemu naukowego. Ponadto trafnie prezentuje ogólną wiedzę teoretyczną oraz





UNIwersYTET JAGIELLOŃSKI  
COLLEGIUM MEDICUM  
W KRAKOWIE

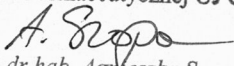
Wydział Farmaceutyczny

umiejętności praktyczne oraz świadczy o umiejętnościach samodzielnego prowadzenia pracy naukowej Kandydata w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki farmaceutyczne.

Rozprawa doktorska Pana mgr Szymona Sipa spełnia wymogi stawiane pracom doktorskim zgodnie z art. 187 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. 2023 poz. 742), w związku z czym, zwracam się do Rady ds. Stopni Naukowych w dyscyplinie nauki farmaceutyczne Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu z wnioskiem o nadanie mgr Szymonowi Sipowi stopnia doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki farmaceutyczne.

Biorąc pod uwagę znaczący dorobek naukowy Pana mgr Szymona Sipa oraz przedstawioną powyżej ocenę rozprawy doktorskiej, stwierdzam, że praca cechuje się wysokim poziomem naukowym, oryginalnością zastosowanych metod badawczych oraz posiada wyjątkowe walory poznawcze. Zwracam się z prośbą o wyróżnienie rozprawy doktorskiej Pana mgr Szymona Sipa (zgodnie z Załącznikiem do Uchwał nr 33/2021, 35/2021, 347/2020, 83/2021 i 90/2021 Senatu Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu).

Katedra i Zakład  
Botaniki Farmaceutycznej UJ CM

  
prof. dr hab. Agnieszka Szopa