

**Uniwersytet Medyczny  
im. Piastów Śląskich we Wrocławiu**  
wyb. Ludwika Pasteura 1  
50-367 Wrocław

za pośrednictwem:

**Rady Doskonałości Naukowej**  
pl. Defilad 1  
00-901 Warszawa  
(Pałac Kultury i Nauki, p. XXIV, pok. 2401)

**Benita Wiatrak**

Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu  
Katedra i Zakład Farmakologii

**Wniosek**

z dnia 22.01.2023 r.

o przeprowadzenie postępowania w sprawie nadania stopnia doktora habilitowanego  
**w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki farmaceutyczne.**

Określenie osiągnięcia naukowego będącego podstawą ubiegania się o nadanie stopnia doktora  
habilitowanego:

Cykl 5 powiązanych tematycznie artykułów naukowych pt.:

**„Neurozapalenie w chorobie Alzheimera – badanie roli amyloidu-β  
i aktywności przeciwzapalnej nowych pochodnych 1,2-tiazyny  
w hodowlach komórek neuronopodobnych”**

Wniosuję – na podstawie art. 221 ust. 10 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie  
wyższym i nauce (Dz. U. z 2021 r. poz. 478 zm.) – aby komisja habilitacyjna podejmowała  
uchwałę w sprawie nadania stopnia doktora habilitowanego w głosowaniu **tajnym/jawnym**\*<sup>1</sup>

*Zostałem poinformowany, że:*

*Administratorem w odniesieniu do danych osobowych pozyskanych w ramach postępowania w  
sprawie nadania stopnia doktora habilitowanego jest Przewodniczący Rady Doskonałości Naukowej  
z siedzibą w Warszawie (pl. Defilad 1, XXIV piętro, 00-901 Warszawa).*

*Kontakt za pośrednictwem e-mail: [kancelaria@rdn.gov.pl](mailto:kancelaria@rdn.gov.pl), tel. 22 656 60 98 lub w siedzibie organu.  
Dane osobowe będą przetwarzane w oparciu o przesłankę wskazaną w art. 6 ust. 1 lit. c)  
Rozporządzenia UE 2016/679 z dnia z dnia 27 kwietnia 2016 r. w związku z art. 220 - 221 oraz art.  
232 – 240 ustawy z dnia 20 lipca 2018 roku - Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce, w celu  
przeprowadzenie postępowania o nadanie stopnia doktora habilitowanego oraz realizacji praw i  
obowiązków oraz środków odwoławczych przewidzianych w tym postępowaniu.*

*Szczegółowa informacja na temat przetwarzania danych osobowych w postępowaniu dostępna jest  
na stronie [www.rdn.gov.pl/klauzula-informacyjna-rodo.html](http://www.rdn.gov.pl/klauzula-informacyjna-rodo.html)*



.....  
(podpis wnioskodawcy)

<sup>1</sup> \* Niepotrzebne skreślić.

Załączniki:

1. Dane wnioskodawcy
2. Kopia dyplomu doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki farmaceutyczne
3. Autoreferat
4. Wykaz osiągnięć naukowych albo artystycznych, stanowiących znaczny wkład w rozwój określonej dyscypliny
5. Publikacje stanowiące cykl powiązanych tematycznie artykułów naukowych
6. Oświadczenia współautorów publikacji
7. Dane naukometryczne potwierdzone przez Bibliotekę Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu

Załącznik 3



**UNIwersYTET MEDYCZNY**  
IM. PIASTÓW ŚLĄSKICH WE WROCLAWIU

Benita Wiatrak

**Autoreferat**

Katedra i Zakład Farmakologii

Wydział Lekarski

Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

Wrocław 2023

## Spis treści

Spis treści .....	2
1. Imię i nazwisko .....	3
2. Posiadane dyplomy, stopnie naukowe – z podaniem podmiotu nadającego stopień, roku ich uzyskania oraz tytułu rozprawy doktorskiej.....	3
3. Informacje o dotychczasowym zatrudnieniu w jednostkach naukowych.....	3
4. Omówienie osiągnięć, o których mowa w art. 219 ust. 1 pkt 2 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2022 r. poz. 574 z późn. zm.) .....	4
4.1. Tytuł osiągnięcia naukowego .....	4
4.2. Wykaz opublikowanych artykułów stanowiących osiągnięcie naukowe .....	4
4.3. Omówienie celu naukowego i osiągniętych wyników prac stanowiących podstawę wszczęcia postępowania habilitacyjnego .....	6
4.3.1. Wprowadzenie.....	6
4.3.2. Cel badawczy .....	10
4.3.3. Uzyskane wyniki .....	11
4.3.4. Podsumowanie .....	23
4.3.5. Literatura .....	25
5. Informacje o wykazaniu się istotną aktywnością naukową realizowaną w więcej niż jednej uczelni, instytucji naukowej lub instytucji kultury, w szczególności zagranicznej wraz z omówieniem pozostałego dorobku z okresu całej kariery zawodowej .....	30
5.1. Osiągnięcia naukowo-badawcze przed uzyskaniem stopnia naukowego doktora .....	30
5.1.1. Udział w projektach naukowo-badawczych przed uzyskaniem stopnia naukowego doktora .....	32
5.1.2. Aktywność naukowa – wykaz publikacji .....	34
5.2. Osiągnięcia naukowo-badawcze po uzyskaniu stopnia naukowego doktora.....	37
5.2.1. Aktywność naukowa realizowana poza jednostką macierzystą, w tym na więcej niż jednej uczelni .....	37
5.2.2. Udział w projektach naukowo-badawczych po uzyskaniu stopnia naukowego doktora .....	42
5.2.3. Aktywność naukowa – wykaz publikacji .....	45
5.3. Najbliższe plany naukowo-badawcze .....	53
5.4. Staże i szkolenia .....	54
5.5. Członkostwo w Towarzystwach Naukowych.....	56
5.6. Udział w konferencjach .....	56
5.7. Recenzowanie prac oryginalnych i przeglądowych.....	56
5.8. Członkostwo w radzie redakcyjnej .....	57
5.9. Udział w kształceniu młodej kadry naukowej .....	58
6. Informacje o osiągnięciach dydaktycznych, organizacyjnych oraz popularyzujących naukę.....	58
6.1. Dydaktyka i działalność organizacyjna .....	58
6.2. Współpraca z otoczeniem społecznym i gospodarczym.....	60
7. Inne ważne informacje dotyczące kariery zawodowej, niewymienione w pkt 1-6. ....	62
7.1. Nagrody i wyróżnienia .....	62
7.2. Sumaryczne zestawienie dorobku naukowego habilitanta.....	63

## **1. Imię i nazwisko**

Benita Wiatrak

## **2. Posiadane dyplomy, stopnie naukowe – z podaniem podmiotu nadającego stopień, roku ich uzyskania oraz tytułu rozprawy doktorskiej**

- 2011 r. – dyplom ukończenia studiów pierwszego stopnia na Wydziale Podstawowych Problemów Techniki Politechniki Wrocławskiej, kierunek: Inżynieria Biomedyczna, i uzyskanie na podstawie projektu inżynierskiego pt. „*Analiza EEG u pacjentów z depresją*”, wykonanego pod kierunkiem dr. inż. Mirosława Łątki, tytułu inżyniera;
- 2012 r. – dyplom ukończenia studiów drugiego stopnia w Międzywydziałowej Szkole Inżynierii Biomedycznej Akademii Górniczo-Hutniczej im. S. Staszica w Krakowie, i uzyskanie na podstawie pracy dyplomowej pt. „*Analiza i wykrywanie zmian chorobowych na zobrazowaniach gałki ocznej*”, wykonanej pod kierunkiem prof. dr. hab. inż. Marka Ogieli, tytułu magistra inżyniera;
- 2013 r. – świadectwo ukończenia studiów podyplomowych pn. „*Biomateriały – materiały dla medycyny*” na Wydziale Inżynierii Materiałowej i Ceramiki Akademii Górniczo-Hutniczej im. S. Staszica w Krakowie;
- 2019 r. – dyplom i stopień doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki farmaceutyczne uzyskany na podstawie rozprawy doktorskiej pt. „*Neuroprotektoryjne i neuroregeneracyjne działanie wybranych polifenoli w hodowlach komórkowych w modelu neurodegeneracji typu Alzheimer*”, przygotowanej w Katedrze i Zakładzie Podstaw Nauk Medycznych Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu pod kierunkiem promotora prof. dr. hab. Kazimierza Gąsiorowskiego; recenzentami rozprawy byli prof. dr hab. Urszula Wojda oraz prof. dr hab. Jacek Jaworski.

## **3. Informacje o dotychczasowym zatrudnieniu w jednostkach naukowych**

- 1.10.2014 r. – 30.09.2018 r. – doktorant dziennych studiów doktoranckich w Katedrze i Zakładzie Podstaw Nauk Medycznych, Wydział Farmaceutyczny Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu;
- 1.10.2018 r. – 2.07.2020 r. – asystent w Katedrze i Zakładzie Podstaw Nauk Medycznych, Wydział Farmaceutyczny Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu;

- 03.07.2020 r. – 31.03.2021 r. – asystent w Katedrze i Zakładzie Farmakologii, Wydział Lekarski Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu;
- 01.04.2021 r. do chwili obecnej – adiunkt w Katedrze i Zakładzie Farmakologii, Wydział Lekarski Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu.

#### **4. Omówienie osiągnięć, o których mowa w art. 219 ust. 1 pkt 2 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2022 r. poz. 574 z późn. zm.)**

##### **4.1. Tytuł osiągnięcia naukowego**

„Neurozapalenie w chorobie Alzheimera – badanie roli amyloidu- $\beta$  i aktywności przeciwzapalnej nowych pochodnych 1,2-tiazyny w hodowlach komórek neuronopodobnych”

##### **4.2. Wykaz opublikowanych artykułów stanowiących osiągnięcie naukowe**

Osiągnięciem naukowym, będącym podstawą do ubiegania się o nadanie stopnia doktora habilitowanego, jest cykl 5 powiązanych tematycznie artykułów naukowych [H1-H5] opublikowanych w latach 2021–2022 i złożony z 4 prac oryginalnych oraz 1 pracy przeglądowej. Sumaryczny *Impact Factor* przedstawionego cyklu publikacji, według listy Journal Citation Reports (JCR), zgodnie z rokiem opublikowania<sup>1</sup>, wynosi 25,974, a sumaryczna liczba punktów MEiN (Ministerstwa Edukacji i Nauki) wynosi 510.

We wszystkich 5 pracach przedłożonego cyklu jestem pierwszym autorem. We wszystkich artykułach jestem także autorem korespondencyjnym.

**H1. Benita Wiatrak**, Katarzyna Balon, Paulina Jawień, Dominika Bednarz, Izabela Jęskowiak, Adam Szelaąg. The role of the microbiota-gut-brain axis in the development of Alzheimer’s disease. *International Journal of Molecular Sciences* 2022, 23 (9): 4862

*Impact Factor*<sup>1</sup>: 6,208; punkty MEiN: 140

*Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na zdefiniowaniu celu przeglądu, przeglądzie i doborze literatury, jej podziale i spisie, pisaniu manuskryptu, połączeniu wszystkich fragmentów w całościowy manuskrypt, edycji manuskryptu, a także jako współautora*

---

<sup>1</sup> Dla prac z 2022 roku przyjęto *Impact Factor* z 2021 r.

*korespondencyjnego, na złożeniu manuskryptu do czasopisma i kontakcie z redakcją czasopisma.*

**H2. Benita Wiatrak**, Katarzyna Balon. Protective Activity of A $\beta$  on Cell Cultures (PC12 and THP-1 after Differentiation) Preincubated with Lipopolysaccharide (LPS). *Molecular Neurobiology* 2021, 58 (4): 1453-1464

*Impact Factor: 5,686; punkty MEiN: 100*

*Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na zdefiniowaniu celu badawczego, ustaleniu metod badawczych, administrowaniu projektem badawczym, wspólnym przeprowadzeniu prac badawczych, zarządzaniu danymi, opracowaniu analizy statystycznej, pisaniu manuskryptu oraz jego edycji, opracowaniu piśmiennictwa, a także jako autora korespondencyjnego, na złożeniu manuskryptu do czasopisma i kontakcie z redakcją czasopisma.*

**H3. Benita Wiatrak**, Paulina Jawień, Agnieszka Matuszewska, Adam Szela, Adriana Kubis-Kubiak. Effect of amyloid- $\beta$  on the redox system activity in SH-SY5Y cells preincubated with lipopolysaccharide or co-cultured with microglia. *Biomedicine & Pharmacotherapy* 2022, 149: 112880

*Impact Factor<sup>1</sup>: 7,419; punkty MEiN: 100*

*Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na zdefiniowaniu celu badawczego, ustaleniu metod badawczych, administrowaniu projektem badawczym, wspólnym przeprowadzeniu prac badawczych, zarządzaniu danymi, opracowaniu analizy statystycznej, pisaniu manuskryptu oraz jego edycji, opracowaniu piśmiennictwa, a także jako autora korespondencyjnego, na złożeniu manuskryptu do czasopisma i kontakcie z redakcją czasopisma.*

**H4. Benita Wiatrak**, Przemysław Mieszala, Kazimierz Gąsiorowski. Impact of NMDA receptor activation on DNA damage in PC12 neuron-like cell cultures in the presence of  $\beta$ -amyloid peptides. *Molecular Biology Reports* 2022, 49: 10443–10455

*Impact Factor<sup>1</sup>: 2,742; punkty MEiN: 70*

---

<sup>1</sup> IF 2021

*Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na zdefiniowaniu celu badawczego, ustaleniu metod badawczych, administrowaniu projektem badawczym, wspólnym przeprowadzeniu prac badawczych, zarządzaniu danymi, opracowaniu analizy statystycznej, pisaniu manuskryptu oraz jego edycji, opracowaniu piśmiennictwa, a także jako autora korespondencyjnego, na złożeniu manuskryptu do czasopisma i kontakcie z redakcją czasopisma.*

**H5. Benita Wiatrak**, Edward Krzyżak, Berenika Szczęśniak-Sięga, Marta Szandruk-Bender, Adam Szelaąg, Beata Nowak. Effect of tricyclic 1,2-thiazine derivatives in neuroinflammation induced by preincubation with lipopolysaccharide or coculturing with microglia-like cells. *Pharmacological Reports* 2022, 74 (5): 890–908

*Impact Factor*<sup>1</sup>: 3,919; punkty MEiN: 100

*Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na zdefiniowaniu celu badawczego, ustaleniu metod badawczych, administrowaniu projektem badawczym, przeprowadzeniu prac badawczych in vitro, zarządzaniu danymi, opracowaniu analizy statystycznej, pisaniu manuskryptu oraz jego edycji, opracowaniu piśmiennictwa, a także jako autora korespondencyjnego, na złożeniu manuskryptu do czasopisma i kontakcie z redakcją czasopisma.*

*Do wniosku o wszczęcie postępowania habilitacyjnego dołączono oświadczenie wszystkich żyjących współautorów publikacji, określające indywidualny wkład merytoryczny każdego z nich w ich powstanie.*

### **4.3. Omówienie celu naukowego i osiągniętych wyników prac stanowiących podstawę wszczęcia postępowania habilitacyjnego**

#### **4.3.1. Wprowadzenie**

Wraz z postępem nauki i technologii nastąpiła poprawa jakości ochrony zdrowia, co spowodowało wydłużenie średniej długości życia. W konsekwencji obserwuje się zwiększoną liczbę diagnozowanych pacjentów cierpiących na procesy neurodegeneracyjne. Choroby te związane są z wtórnymi lub nabytymi zmianami patologicznymi układu nerwowego, których podstawowym zjawiskiem jest postępująca utrata komórek nerwowych [1]. Szereg objawów

---

<sup>1</sup> IF 2021



uszkodzeń neurologicznych możemy podzielić na związane z utratą funkcji motorycznych i związanych z utratą pamięci. Wyróżniamy kilkanaście chorób neurodegeneracyjnych, jednak najpopularniejsze z nich to choroba Parkinsona, choroba Alzheimera (AD – ang. *Alzheimer's disease*), płasawica Huntingtona oraz stwardnienie rozsiane.

Choroba Alzheimera jest najczęstszą chorobą otępienną, obecnie wciąż nieuleczalną. Dążenie do znalezienia leku na tę chorobę zostało przez Światową Organizację Zdrowia uznane za globalny priorytet zdrowia publicznego [2]. Dane epidemiologiczne są zastraszające – szacuje się, że obecnie choruje na AD prawie 44 miliony ludzi, a w roku 2050 będzie to już 115 milionów [3,4]. Rozróżniamy dwie formy AD – sporadyczną i rodzinną [5,6]. Forma sporadyczna dotyczy zwykle pacjentów po 65 roku życia i jest zdecydowanie częściej występującą, ale jak dotąd nie udało się jednoznacznie określić przyczyny jej rozwoju. Natomiast postać rodzinna, inaczej nazywana genetyczną, związana z mutacjami genów *PSEN1*, *PSEN2* lub *APP*, zwykle ujawnia się u młodszych pacjentów, ale odpowiada tylko za kilka procent wczesnych przypadków choroby [7,8]. Choroba Alzheimera znacznie szybciej rozwija się również u osób z zespołem Downa [5,6]. Pomimo tego, że AD przebiega u każdego pacjenta inaczej, wiele objawów jest wspólnych, tj. pojawia się w każdym przypadku. Pierwsze objawy AD często są bagatelizowane nie tylko przez chorego, ale również najbliższych i uznawane są za konsekwencję stresu bądź fizjologiczny proces starzenia. W pierwszym stadium choroby u pacjenta występuje łagodna utrata pamięci – pacjent ma problem z przypomnieniem sobie ostatnich wydarzeń, jednak nie upośledza to codziennych czynności [9–12]. Na tym etapie, jeśli pacjent zgłosi się do lekarza, wykonywane są testy neuropsychologiczne, takie jak MMSE (ang. *Mini-Mental State Examination*) lub test zegara. Testy te pozwalają przesiewowo zbadać sprawność intelektualną i pamięciową pacjenta, uwzględniając jego myślenie abstrakcyjno-pojęciowe oraz zdolności konstrukcyjne i wzrokowo-przestrzenne [13,14]. Wykonywane jest również neuroobrazowanie PET, które pozwala określić, jakie zmiany zaszły w tkance mózgowej [15]. W tym obrazowaniu zaobserwowano, że u pacjentów chorych na chorobę Alzheimera najciężej dotkniętym regionem mózgu jest hipokamp. Architektura hipokampa jest szeroko przebadana pod kątem procesów pamięciowych. Uznaje się, że utrata funkcji komórek nerwowych w tym regionie silnie koreluje z progresją AD [15]. W drugim stadium choroby pojawiające się problemy z zanikami pamięci powodują u pacjentów rozdrażnienie, agresję, wahania nastroju, splątanie, drażliwość i trudności komunikacyjne, które prowadzą do unikania kontaktów z rodziną i wyłączenia się z życia społecznego [16]. W trzeciej fazie choroby nasilają się zaburzenia poznawcze, postępuje utrata zdolności zapamiętywania nowych lub odtwarzania nabytych

w przeszłości informacji, upośledzone staje się rozumowanie i obsługa złożonych zadań, pojawiają się trudności w czytaniu, pisaniu i mówieniu [17]. Na tym etapie pojawiają się również problemy z pamięcią długotrwałą. W konsekwencji pacjent potrzebuje stałej opieki i pomocy w podstawowych czynnościach dnia codziennego. W ostatniej fazie osoby cierpiące na AD zazwyczaj są pacjentami leżącymi wymagającymi całodobowej opieki. Wciąż największym wyzwaniem pozostaje fakt, że choroba ta kilka a nawet kilkanaście lat rozwija się bezobjawowo, co utrudnia włączenie choćby skromnego, ale dostępnego leczenia objawowego choroby. W leczeniu objawowym mamy dostępne przede wszystkim leki wpływające na układ cholinergiczny [18,19]. Jest to związane z najstarszą hipotezą choroby Alzheimera – zwaną hipotezą cholinergiczną, w której uznaje się, że przyczyną choroby jest obniżona aktywność acetylotransferazy cholinowej w neuronach cholinergicznym. Jednocześnie zmniejsza się również synteza acetylocholino i serotoniny, co prowadzi do zaburzeń plastyczności synaptycznej. Dostępne leki ze wskazaniem do stosowania w chorobie Alzheimera to: donepezyl, rywastygmina, galantamina i memantyna [18,19]. Mechanizm działania pierwszych trzech powoduje zwiększenie stężenia acetylocholino w ośrodkowym układzie nerwowym, w wyniku czego wywierają one silne działanie ośrodkowe, a znacznie słabsze obwodowe – leki te wpływają na poprawę funkcji poznawczych, głównie pamięci. Natomiast memantyna może wpływać na zmniejszenie zaburzeń czynnościowych neuronów poprzez blokowanie patologicznie zwiększonych stężeń glutaminianu, ponieważ jest antagonistą receptora NMDA (N-metylo-D-asparaginowego) [18,19].

W poszukiwaniu przyczyn choroby Alzheimera zwrócono początkowo uwagę na jedną z najwcześniej obserwowanych w przebiegu schorzenia zmian, czyli patologiczną nadprodukcję podatnego na tworzenie złożeń amyloidu- $\beta$  ( $A\beta$ ). Przypuszczenie, że przyczyną tej choroby jest odkładanie się blaszek starczych, nazwano hipotezą kaskady amyloidu [20]. Za potwierdzenie słuszności tego twierdzenia uważano chociażby zwiększone ryzyko zachorowania na AD u pacjentów z zespołem Downa – trisomią chromosomu 21, na którym znajduje się gen *APP* kodujący prekursor białka amyloidu, co wpływa na zwiększenie ilości produkowanego  $A\beta$ . Dodatkowo postać rodzinna choroby Alzheimera jest efektem dziedzicznych mutacji genów odpowiedzialnych za produkcję i obróbkę amyloidu- $\beta$  (geny dla APP, preseniliny 1 oraz 2) [5,6]. Jednakże, niepowodzenia i poważne działania niepożądane obserwowane w kolejnych próbach klinicznych potencjalnych leków, których działanie było skierowane na usuwanie amyloidu- $\beta$ , a także odkrycie właściwości przeciwbakteryjnych i przeciwgrzybiczych  $A\beta$  (zwłaszcza formy  $A\beta_{1-42}$ ) zmusiły naukowców do weryfikacji dotychczasowych poglądów i poszukiwania innych czynników inicjujących chorobę

Alzheimera [6,20–22]. W roku 2021 amerykańska Agencja Żywności i Leków (FDA – ang. *Food and Drug Administration*), po kilku latach badań i dyskusji, warunkowo dopuściła przeciwciało anti-amyloidowe (aducanumab) do stosowania u pacjentów cierpiących na chorobę Alzheimera [23,24]. Trzeba podkreślić, że z powodu skutków ubocznych, takich jak obrzęki, krwotoki i udary mózgu w badaniach klinicznych, Europejska Agencja Leków (EMA – ang. *European Medicines Agency*) nie wyraziła zgody na wprowadzenie tego leku do obrotu w Europie [25].

Obecnie coraz większą uwagę poświęca się stanowi zapalnemu towarzyszącemu zmianom w mózgu (neurozapaleniu), rozpatrując odkładanie się amyloidu jako fizjologiczną, choć nadmierną, reakcję na czynniki zakaźne bądź zapalne, co potwierdza zaobserwowana obecność cząsteczek pochodzenia bakteryjnego i wirusowego wewnątrz blaszek starczych [22]. Chroniczne pobudzenie komórek odpowiedzi immunologicznej (mikrogleju i astrocytów), wynikające z upośledzenia ich funkcjonowania wraz z wiekiem, napędzane sygnałami wysyłanymi przez umierające komórki, prowadzi do nieefektywnej fagocytozy niebezpiecznych cząstek i amyloidu- $\beta$ , nadmiernej produkcji prozapalnych cytokin i uszkodzenia neuronów [21,26]. Dodatkowo, odpowiedź immunologiczną mogą również pobudzać cząsteczki przechodzące do ośrodkowego układu nerwowego (OUN) przez barierę krew-mózg, której szczelność maleje wraz z wiekiem i rozwojem stanu zapalnego [21].

Szeroko zakrojone badania i metaanalizy wykazały, że w surowicy pacjentów z chorobą Alzheimera obserwuje się podniesione stężenia prozapalnych cytokin i wykładników stanu zapalnego, co sugeruje występowanie u tych chorych uogólnionego stanu zapalnego o małym natężeniu [21,27,28]. Niektóre z oznaczanych parametrów (np. interleukina-6) korelowały dodatkowo z natężeniem objawów AD [28]. Polimorfizmy pojedynczych genów zaangażowanych w odpowiedź immunologiczną (allel *ApoE $\epsilon$ 4*, *TREM2* – warianty Arg47 i His62) oraz schorzenia z towarzyszącym stanem zapalnym (cukrzyca typu 2, otyłość) zwiększają ryzyko rozwoju choroby Alzheimera [21,22,29,30].

Zostało udowodnione, że podwyższone parametry stanu zapalnego we krwi mogą korelować z przepuszczalnością ściany jelita grubego. Podwyższona przepuszczalność ułatwia cząstkom bakteryjnym i wirusowym przedostawanie się do układu krwionośnego i limfatycznego [30]. Jednocześnie, obserwowana w przebiegu choroby Alzheimera zmiana składu mikrobioty jelitowej może stanowić dodatkowe źródło patogennych związków i elementów pobudzających układ odpornościowy, czy inicjujących odkładanie złogów amyloidu- $\beta$ , takich jak lipopolisacharyd (LPS) czy amyloidy pochodzenia bakteryjnego [20].

### 4.3.2. Cel badawczy

Głównym celem podjętych badań, opisanych w pracach składających się na osiągnięcie habilitacyjne, było poznanie działania amyloidu- $\beta$  ( $A\beta$ ) w niskich stężeniach, m.in. w warunkach symulowanego neurozapalenia, oraz potencjalnego zastosowania związków o działaniu przeciwzapalnym w badaniach *in vitro* z zastosowaniem hodowli komórek neuronopodobnych.

Ze względu na pojawiające się wątpliwości w badaniach różnych autorów dotyczących działania amyloidu- $\beta$ , których rozstrzygnięcie uważam za bardzo ważne w wyjaśnieniu patomechanizmu AD, w badaniach własnych, ujętych w cyklu publikacji zgłoszonych jako osiągnięcie habilitacyjne, zbadalam m.in. działanie amyloidu- $\beta$  w niskich stężeniach w hodowlach komórek neuronopodobnych, aby sprawdzić czy w badanym zakresie 0.001–1.0  $\mu$ M wykazuje on działanie neurotoksyczne czy może, zgodnie z sugestiami niektórych badaczy neuroprotektoryjne. Badałam w hodowlach komórek neuronopodobnych działanie trzech różnych fragmentów  $A\beta$  w niskich stężeniach: 1) 1-42 – prawdopodobnie najważniejszego dla rozwoju choroby (blaszki amyloidowe zawierają głównie ten fragment); 2) 25-35 – najbardziej neurotoksycznego; 3) 1-40 – najliczniej występującego w mózgu [31,32]. Zbadalam wpływ na żywotność, stres oksydacyjny, uszkodzenia DNA oraz cechy neuronalne komórek neuronopodobnych.

Coraz większą uwagę przywiązuje się do znaczenia procesów zapalnych występujących w ciągu całego życia człowieka oraz rolę oddziaływania osi jelito–mózg w kontekście ryzyka rozwoju choroby Alzheimera. U osób ze zdiagnozowanym AD obserwuje się zwiększenie ilości cytokin prozapalnych we krwi, a pośmiertnie wykazywano także obecność w mózgu cząsteczek pochodzenia bakteryjnego (m.in. lipopolisacharydu) lub wirusowego [22]. Z tego względu lipopolisacharyd, obok supernatantu zebranego z hodowli komórek podobnych do mikrogleju, stosowałam jako czynnik inicjujący uszkodzenia w swoich badaniach. Praca przeglądowa [H1] włączona do cyklu habilitacyjnego zawiera krytyczną analizę dostępnej wiedzy dotyczącej związku mikrobioty jelitowej i utrzymującego się stanu zapalnego z rozwojem choroby Alzheimera i przedstawia uzasadnienie dla podjętych badań, w szerszym kontekście niż byłoby to możliwe w pracy oryginalnej.

Istnieją również dość liczne badania kohortowe sugerujące korzystne działanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) zażywanych przewlekłe w małych dawkach przed rozpoznaniem choroby Alzheimera [33,34]. Jednakże dotychczasowe wyniki badań dotyczących hamowania postępu AD przez NLPZ nie są jednoznaczne, m.in. z powodu

zwiększonego ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych oraz uszkodzeń całego przewodu pokarmowego i to, co trzeba podkreślić, szczególnie u osób starszych, u których również najczęściej rozpoznawana jest choroba Alzheimera [33,34]. W związku z tym, w hodowlach komórek neuronopodobnych badałam również aktywność nowych pochodnych 1,2-tiazyny – związków o działaniu przeciwzapalnym. Dodatkowo przy wyborze tych związków wzięłam pod uwagę fakt, że mają one małą masę cząsteczkową, która może ułatwiać im przenikanie przez barierę krew–mózg [35].

Prace oryginalne obejmowały następujące szczegółowe cele badawcze:

- ustalenie działania niskich stężeń (0,001–1,0  $\mu\text{M}$ ) amyloidu- $\beta$  w hodowlach komórek neuronopodobnych oraz podobnych do mikrogleju preinkubowanych z lipopolisacharydem (LPS) [H2],
- zbadanie wpływu różnych fragmentów  $A\beta$  w niskich stężeniach (0,001–1,0  $\mu\text{M}$ ) w hodowlach komórek neuronopodobnych preinkubowanych z LPS lub supernatantami pobranymi z hodowli komórek podobnych do mikrogleju, wraz z oceną markerów stresu oksydacyjnego [H3],
- wyjaśnienie wpływu niskich stężeń (nanomolowych)  $A\beta_{1-40}$ ,  $A\beta_{1-42}$  i  $A\beta_{25-35}$  na pęknięcia dwuniciowego DNA po aktywacji komórek przez NMDA (kwas *N*-metylo-D-asparaginowy) [H4],
- zbadanie działania nowych pochodnych trójpierścieniowych 1,2-tiazyny w hodowlach komórek neuronopodobnych w warunkach symulowanego neurozapalenia oraz analiza możliwości ich przenikania przez barierę krew–mózg [H5].

### 4.3.3. Uzyskane wyniki

**H1.** Benita Wiatrak\*, Katarzyna Balon, Paulina Jawień, Dominika Bednarz, Izabela Jęskowiak, Adam Szelaąg. The role of the microbiota-gut-brain axis in the development of Alzheimer's disease. *International Journal of Molecular Sciences* 2022, 23 (9): 4862

Do dziś nie ma skutecznej terapii przyczynowej, a leczenie objawowe często tylko na krótki czas poprawia jakość życia pacjentów. Postawiono wiele hipotez patomechanizmu choroby Alzheimera, koncentrując się na układzie nerwowym i mózgu. Jednak obecnie wiadomo, że AD może być powodowana przez choroby doświadczane w ciągu życia, które mogą również wpływać na funkcjonowanie innych narządów. Przeprowadziłam przegląd literatury odnoszącej się do potencjalnego związku między AD a zaburzeniami mikrobiomu.

Związek ten wykazano nie tylko w wielu badaniach na modelach zwierzęcych, ale również u ludzi. U pacjentów z AD oraz innymi typami otępienia obserwuje się zmniejszoną liczbę bakterii z typu *Firmicutes* i *Actinobacteria*, a także z gatunku *Eubacterium rectale* oraz zwiększoną liczbę bakterii z typu *Bacteroidetes* oraz z rodzajów *Escherichia* i *Shigella* w porównaniu do osób bez objawów demencji w podobnym wieku. Wykazano również związek między częstością rozpoznania zespołu jelita drażliwego przed 50 rokiem życia a zwiększonym ryzykiem rozwoju otępienia w późniejszym wieku. Zaburzenia mikrobiomu mogą wpływać na zwiększenie odkładania pozakomórkowego A $\beta$  w blaszkach starczych oraz na zwiększenie reaktywności gleju zlokalizowanego w blaszkach starczych. Liczność i różnorodność drobnoustrojów w jelicie odgrywają ważną rolę w trawieniu i dostarczaniu składników odżywczych gospodarzowi. Jednak mogą stanowić poważne zagrożenie, kiedy dojdzie do zaburzenia funkcji bariery jelito–krew i drobnoustroje przekroczą tę barierę. Drobnoustroje mogą wpływać np. na metabolizm i układ odpornościowy poprzez „oś mikrobiota–jelito–mózg”. Neuroprzekazniki, przekazywanie bodźców przez nerw błędny, wydzielanie krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych (SCFA), mikroRNA (miRNA), małe niekodujące RNA (sncRNA) są odpowiedzialne za kontakt z układem nerwowym. Kolejnym czynnikiem wpływającym na komunikację mikrobiomu z ośrodkowym układem nerwowym (OUN) jest zwiększenie przepuszczalności fizjologicznych barier krew–mózg i jelito–krew, która wzrasta wraz z wiekiem. W pracy dokonano przeglądu wymienionych czynników wpływających na zaburzenia OUN. W przeprowadzonym przeglądzie zebrano informacje, jakie mikroorganizmy zwiększają ryzyko rozwoju i progresji choroby Alzheimera lub wpływają na agregację A $\beta$ . Przypuszcza się, że przebyte wcześniejsze infekcje, np. wielokrotne w ciągu czterech lat, podwajają ryzyko rozwoju choroby AD [36,37]. Odpowiedzią organizmu łączącą infekcje, zmiany w mikrobiomie, cząsteczki wydzielane i wytwarzane przez mikroorganizmy oraz zmiany w mózgu prowadzące do rozwoju objawów AD jest neurozapalenie. Sam Alois Alzheimer wskazywał na zapalenie jako ważny czynnik tej choroby. Co więcej, czynniki rozwoju choroby Alzheimera, takie jak cukrzyca typu 2, otyłość czy zespół metaboliczny, charakteryzują się występowaniem uogólnionego stanu zapalnego o małym natężeniu. Stężenia białek związanych z procesem zapalnym, takich jak CRP i IL-6 w surowicy są podwyższone na wiele lat przed rozwojem otępienia. W pracy poruszono również temat aktualnych strategii zapobiegania i leczenia choroby Alzheimera w kontekście związku zmian w mikrobiomie z rozwojem AD. Dokonano przeglądu literatury przedstawiającej wyniki badań na modelach *in vivo* oraz badań klinicznych dotyczących suplementacji probiotykami z udziałem ludzi. Doniesienia literaturowe sugerują, że zmianom patologicznym w chorobie

Alzheimerera można zapobiegać podając probiotyki (np. *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium bifidum* i *Bifidobacterium longum*) i w ten sposób próbować osiągnąć homeostazę na osi jelito–mózg. Suplementacja probiotykami stanowi nowatorskie spojrzenie na leczenie i wspomaganie terapii AD. W pracy poruszono również aspekt diety i wpływu na zmiany mikrobiomu i w konsekwencji na ryzyko rozwoju choroby Alzheimerera. Istnieje wiele doniesień, że diety śródziemnomorska czy azjatycka, jako bogate w polifenole, np. kurkuminę czy *trans*-resweratrol, mają korzystny wpływ w zapobieganiu rozwoju chorób neurodegeneracyjnych. Jednak nie należy zapominać, że osoby starsze charakteryzują się obniżoną zdolnością odczuwania ostrości smaku i zapachu, czego konsekwencją jest często brak apetytu i pogorszenie jakości wybieranego jedzenia. Prowadzić może to do niedoborów mikro- i makroelementów, a nawet do niedożywienia.

**H2.** Benita Wiatrak\*, Katarzyna Balon. Protective Activity of A $\beta$  on Cell Cultures (PC12 and THP-1 after Differentiation) Preincubated with Lipopolysaccharide (LPS). *Molecular Neurobiology* 2021, 58 (4): 1453-1464

W hipotezie kaskady amyloidowej uważa się, że patomechanizm choroby Alzheimerera związany jest z odkładaniem blaszek starczych zbudowanych z amyloidu [38]. Jednak amyloid w stężeniach nano- i pikomolowych występuje również u osób zdrowych, co wykazały badania płynów fizjologicznych (m.in. płynu mózgowo-rdzeniowego) oraz badania pośmiertne [39–42]. Coraz większą uwagę poświęca się wpływowi mikrobiomu na rozwój choroby Alzheimerera. Wykazano, że bakteryjny LPS aktywuje procesy zapalne i stymuluje mikroglej przez receptory TLR (ang. *toll-like receptors*). Jednocześnie wykazano, że cząsteczki pochodzenia bakteryjnego mogą współtworzyć blaszki starcze razem z A $\beta$  [20,37,43–46].

Jedną z linii komórkowych powszechnie stosowaną w badaniach neurobiologicznych jest linia zawieszinowa wyprowadzona z guza chromochłonnego nadnerczy szczura (PC12) po wcześniejszym jej różnicowaniu w obecności czynnika wzrostu nerwów (NGF – ang. *nerve growth factor*) [47]. Jako model komórek mikrogleju stosuje się linię komórkową monocytów ludzkich THP-1 po różnicowaniu 12-mirystynianem-13-octanu forbolu (PMA) [48]. Przeprowadzono inkubację tych dwóch linii komórkowych z LPS w stężeniach 1–100  $\mu$ M przez 24 godz., a następnie hodowle płukano i traktowano A $\beta$ <sub>25-35</sub> w stężeniach 0,001  $\mu$ M lub 1,0  $\mu$ M przez kolejne 24 godz.

Oceniono żywotność, poziom wolnych rodników tlenowych (ROS – ang. *reactive oxygen species*) oraz liczbę pęknięć nici DNA<sup>1</sup> w obu liniach komórkowych. W modelu komórek neuronopodobnych (PC12) przeanalizowano również cechy neuronalne takie jak długość i gęstość neurytów. Aby zbadać wpływ A $\beta$  na żywotność hodowli po uprzedniej ekspozycji na LPS, oceniono aktywność metaboliczną mitochondriów w teście MTT. Zmniejszenie żywotności w obu hodowlach obserwowano po inkubacji z LPS w zakresie stężeń 5–100  $\mu$ M. Zarówno stężenie 0,001  $\mu$ M (1 nM) A $\beta$  – najbardziej zbliżone do fizjologicznego, jak i wyższe – 1,0  $\mu$ M wpływają na zmniejszenie negatywnego wpływu LPS na obie linie komórkowe. Powszechnie wiadomym jest, że A $\beta$  w teście MTT wpływa na przyspieszoną egzocytozę formazanu MTT, co powoduje tworzenie się igłowych kryształków na powierzchni komórek a wynik testu wskazuje na znacznie wyższą cytotoksyczność niż rzeczywistość [49,50]. W związku z tym w badaniach wpływu A $\beta$  na żywotność hodowli komórek dobrym testem jest pomiar uwolnienia dehydrogenazy mleczanowej w teście LDH. Badanie to potwierdziło wynik otrzymany w teście MTT – obserwowano zwiększenie ilości uwolnionej dehydrogenazy mleczanowej (wskazuje na liczbę komórek nekrotycznych w hodowlach). Natomiast po inkubacji z A $\beta$  obserwowano zmniejszenie uwalniania dehydrogenazy mleczanowej. Efekt ten był silny nawet w porównaniu do hodowli kontrolnej, tj. hodowli inkubowanej tylko w kompletnej pożywce (nie traktowanej wcześniej LPS) i będącej punktem odniesienia dla wszystkich wyników badań, zwanej dalej „kontrolą”. W teście DCF-DA oceniono wewnątrzkomórkowy poziom ROS. Po inkubacji z LPS, wyższy poziom reaktywnych form tlenu obserwowano w komórkach neuronopodobnych niż modelowych komórkach. Po podaniu A $\beta$  obserwowano zmniejszenie wytwarzania wewnątrzkomórkowego ROS.

Podwyższony poziom ROS może prowadzić do pęknięć podwójnej nici DNA [51]. Dlatego dwuniciowe pęknięcia oceniono w szybkim teście halo (FHA – ang. *fast halo assay*), w którym mierzono rozmiar jądra halo (dyspersję chromatyny). W hodowlach inkubowanych z LPS w stężeniu 100  $\mu$ M liczba pęknięć była prawie dwukrotnie (w hodowlach THP-1) i czterokrotnie (w hodowlach PC12) wyższa w porównaniu z kontrolą. A $\beta$  w badanych stężeniach wykazywał regeneracyjny wpływ na uszkodzenia pęknięć nici DNA po wcześniejszej preinkubacji z LPS. Aby ocenić wpływ LPS i A $\beta$  na cechy neuronalne komórek PC12, przeanalizowano średnią długość i liczbę neurytów. Inkubacja z LPS spowodowała

---

<sup>1</sup> W pracach H2-H5 wartości ocenianych parametrów biologicznych wyrażano w postaci poziomów – stosunku E/E<sub>0</sub>, gdzie E to wartość parametru w badanej próbce (w zależności od konkretnego testu, uzyskana poprzez pomiary absorbancji, fluorescencji itp.), a E<sub>0</sub> to wartość tego parametru w kontroli (hodowli kontrolnej, odpowiednio, tylko w medium kompletnym lub wraz z czynnikiem szkodliwym).



zmniejszenie długości neurytów do 60% w najwyższym badanym stężeniu. Natomiast inkubacja z A $\beta$  wpłynęła na zwiększenie średniej zmierzonej długości neurytów w porównaniu do hodowli inkubowanych tylko z LPS. Zgodnie z moją wiedzą, jest to pierwsze doniesienie, w którym potwierdzono wcześniejsze przypuszczenia odnośnie neurotroficznych właściwości A $\beta$ . Co ważniejsze, wykazano działanie neurotroficzne dla fragmentu 25-35, który jest uznawany za silnie neurotoksyczny. Średnia długość neurytów w stężeniu 1 nM A $\beta$  była wyższa w porównaniu do kontroli.

**H3.** Benita Wiatrak\*, Paulina Jawień, Agnieszka Matuszewska, Adam Szelaąg, Adriana Kubis-Kubiak. Effect of amyloid- $\beta$  on the redox system activity in SH-SY5Y cells preincubated with lipopolysaccharide or co-cultured with microglia. *Biomedicine & Pharmacotherapy* 2022, 149: 112880

W kolejnym etapie sprawdzono wpływ trzech fragmentów A $\beta$ : 25-35, 1-42 i 1-40 w hodowlach komórek SH-SY5Y, która jest również powszechnie stosowana w badaniach neurobiologicznych po uprzednim jej właściwym zróżnicowaniu [52]. Oceniono wpływ badanych fragmentów A $\beta$  na stres oksydacyjny wywołany podaniem LPS lub wspólną hodowlą z komórkami podobnymi do mikrogleju. Niniejsze badanie potwierdziło działanie antyoksydacyjne A $\beta$ <sub>25-35</sub> dla drugiej linii komórkowej stosowanej w badaniach *in vitro* – SH-SY5Y, podobnie jak wcześniej dla linii PC12. Ponadto wykazano działanie antyoksydacyjne A $\beta$ <sub>1-40</sub> i A $\beta$ <sub>1-42</sub> w niskich stężeniach, które może chronić neurony przed niszczącym działaniem neurozapalenia. Dodatkowo, po raz pierwszy, oceniano wpływ trzech fragmentów A $\beta$ : 25-35, 1-40, 1-42 w takich stężeniach na poziomy enzymów: katalazy, dysmutazy ponadtlenkowej (SOD), peroksydazy glutationowej (GPx) i glutationu. Wszystkie badane fragmenty redukowały stres oksydacyjny oraz zwiększały poziom enzymów SOD, GPx oraz katalazy. W niskich stężeniach (1 nM) A $\beta$  zwiększał również poziom glutationu zredukowanego (GSH) oraz stosunek glutationu zredukowanego do utlenionego (GSH/GSSG). Ponadto zaobserwowano silniejsze działanie antyoksydacyjne fragmentu 1-40, występujące w szerszym zakresie stężeń w porównaniu z pozostałymi badanymi fragmentami 25-35 i 1-42. W niniejszej pracy zmodyfikowano procedurę MTT poprzez dodawanie buforu lizującego zamiast organicznego rozpuszczalnika, co pozwoliło na ocenę rzeczywistego działania cytotoksycznego A $\beta$ . Właściwości antyoksydacyjne badanych fragmentów A $\beta$  obserwowano zarówno w neurozapaleniu wywołanym preinkubacją z LPS jak również w kohodowli z komórkami podobnymi do mikrogleju. Jest to istotne, ponieważ aktywacja stanu zapalnego

jest procesem ciągłym i czasami nadmiernie aktywowanym w neurodegeneracji. Astrocyty i mikroglej mają za zadanie oczyszczać tkankę mózgu z martwych komórek i złogów amyloidowych w warunkach fizjologicznych [53]. Jednak aktywowanie tych komórek układu nerwowego powoduje trwałą odpowiedź zapalną o niskiej intensywności w mózgu i, jeśli to konieczne, wywołuje swoistą odpowiedź immunologiczną [54]. Częste procesy zapalne, nawet o małej sile, mogą nasilać odkładanie amyloidu- $\beta$  i powodują powstawanie blaszek starczych otaczających neurony [55]. Można przypuszczać, że wzrost i aktywacja procesów zapalnych powoduje, że A $\beta$  traci swoje pozytywne właściwości i zaczyna wykazywać działanie neurotoksyczne.

**H4.** Benita Wiatrak\*, Przemysław Mieszala, Kazimierz Gąsiorowski. Impact of NMDA receptor activation on DNA damage in PC12 neuron-like cell cultures in the presence of  $\beta$ -amyloid peptides. *Molecular Biology Reports* 2022, 49: 10443–10455

W procesie plastyczności synaptycznej obserwuje się długotrwałe wzmocnienie (LTP – ang. *long-term potentiation*), które zwiększa siłę połączeń synaptycznych między neuronami. Jest to główny mechanizm komórkowy odpowiedzialny za uczenie się i pamięć. Upośledzenie pamięci w wczesnych stadiach choroby Alzheimera może być spowodowane hamowaniem LTP przez nadmiar  $\beta$ -amyloidu (A $\beta$ ) [56]. W indukcji plastyczności synaptycznej ważną rolę odgrywają receptory AMPA (aktywowane przez kwas  $\alpha$ -amino-3-hydroksy-5-metylo-4-izoksazolopropionowy) i NMDA (*N*-metylo-D-asparaginowy). Depolaryzacja AMPA odblokowuje receptor NMDA, umożliwiając napływ do wnętrza komórek jonów wapnia, które fosforylują receptor AMPA. A $\beta$  w stężeniach mikromolowych zaburza procesy LTP poprzez bezpośrednią blokadę synaptyczną receptorów NMDA i aktywację metabotropowych receptorów glutaminianu, co powoduje zwiększenie internalizacji receptorów AMPA [57–61]. Sugeruje to obecność dodatniego sprzężenia zwrotnego, skutkującego nasileniem długotrwałego osłabienia synaptycznego – zjawiska odwrotnego do LTP. A $\beta$  hamuje również mechanizmy naprawcze podwójnych pęknięć nici DNA (DSB – ang. *double-strand breaks*), powodując akumulację uszkodzeń i nasilenie procesów zwyrodnieniowych [62]. Celem pracy była ocena wpływu trzech fragmentów A $\beta$ : 25-35, 1-40 i 1-42 w niskich stężeniach na pęknięcia dwuniciowego DNA po aktywacji komórek przez NMDA (kwas *N*-metylo-D-asparaginowy).

Jednym ze sposobów oceny ilości DSB w hodowli komórkowej jest ocena aktywacji/fosforylacji kinazy ATM (ang. *ataxia telangiectasia mutated*) i histonu H2AX. ATM jest jedną z pierwszych kinaz aktywowanych po pojawieniu się dwuniciowych pęknięć DNA.

Odpowiada również za szybką fosforylację histonów H2AX w Ser139 [63]. Fosforylacja histonu H2AX ( $\gamma$ H2AX) rozprzestrzenia się wzdłuż chromosomu i gromadzi się w miejscach uszkodzenia DNA. Bezpośrednio  $\gamma$ H2AX nie jest potrzebny do przeprowadzenia naprawy DNA, jednak poprzez stabilizację i utrzymywanie struktury ognisk naprawy znacznie przyspiesza procesy naprawcze [63].

Po 24 godzinach inkubacji zróżnicowanych komórek PC12, A $\beta$ <sub>25-35</sub> i A $\beta$ <sub>1-40</sub> nie powodowały zmniejszenia żywotności hodowli w całym badanym zakresie stężeń. Natomiast A $\beta$ <sub>1-42</sub> wykazywał istotne statystycznie działanie cytotoksyczne<sup>1</sup> w stężeniach 500 i 1000 nM. NMDA w zakresie stężeń 1–75  $\mu$ M nie powodował działania cytotoksycznego. Co więcej, w stężeniach 25–75  $\mu$ M obserwowano działanie antyoksydacyjne NMDA w hodowlach zróżnicowanych komórek PC12. Oceniono wpływ 24-godzinnej inkubacji A $\beta$  i NMDA na fosforylację/aktywację zarówno H2AX jak i ATM. Poziom aktywacji H2AX i ATM wzrastał wraz ze stężeniem A $\beta$  lub NMDA. Statystycznie istotny wzrost<sup>2</sup> DSB (fosforylacja H2AX) był obserwowany przy stężeniu 100 nM każdego z badanych fragmentów A $\beta$ . Dodatkowo istotny wzrost ATM obserwowano przy stężeniach 50 i 100 nM A $\beta$ . W przypadku inkubacji hodowli z NMDA istotna aktywacja H2AX oraz ATM wystąpiła tylko przy najwyższym badanym stężeniu – 1000  $\mu$ M.

W kolejnym etapie oceniono wpływ  $\beta$ -amyloidu (A $\beta$ <sub>1-40</sub>, A $\beta$ <sub>25-35</sub> lub A $\beta$ <sub>1-42</sub>) w stężeniach 10–100 nM na aktywację komórek PC12 przez NMDA (75  $\mu$ M; 15 min). Badania przeprowadzono w czterech różnych okresach po aktywacji komórek przez NMDA (15, 30, 60 i 120 min). Stosowano stężenia 10, 50 i 100 nM A $\beta$ , tak aby sprawdzić, czy amyloid w różnych stężeniach hamuje, czy też wspomaga działanie antyoksydacyjne i regeneracyjne uszkodzeń nici DNA. Wybrano stężenie 75  $\mu$ M NMDA, które nie zwiększało istotnie uwalniania dehydrogenazy mleczanowej w teście LDH, zapewniając jednocześnie najsilniejszą aktywację komórek. W ocenie żywotności nie wykazano statystycznie istotnego wpływu badanych A $\beta$  na żywotność hodowli PC12 aktywowanych NMDA w porównaniu z kontrolą negatywną. Wewnątrzkomórkowy poziom wolnych rodników tlenowych (ROS) był obniżony w hodowlach inkubowanych z A $\beta$ . Po inkubacji z A $\beta$ <sub>1-40</sub>, A $\beta$ <sub>25-35</sub> i A $\beta$ <sub>1-42</sub> poziom wolnych rodników 120 min

---

<sup>1</sup> Sformułowanie oznacza, że żywotności hodowli była niższa niż w kontroli (czyli w danym przypadku hodowli kontrolnej tylko w medium kompletnym), a różnica była istotna statystycznie.

<sup>2</sup> Sformułowanie oznacza, że liczba uszkodzeń DNA była wyższa niż w kontroli (w danym przypadku hodowli kontrolnej tylko w medium kompletnym), a różnica była istotna statystycznie.

po aktywacji NMDA był istotnie statystycznie niższy<sup>1</sup> (o 20–28%) niż w hodowli kontrolnej. Preinkubacja hodowli z każdym badanym fragmentem A $\beta$  zwiększała poziom fosforylacji ATM, jednak wzrost pATM był większy dla A $\beta$ <sub>1-40</sub> w porównaniu z A $\beta$ <sub>1-42</sub> i A $\beta$ <sub>25-35</sub>. Pomiar wykonany w 60 i 120 minucie po aktywacji wykazały istotny wzrost fosforylacji ATM – odpowiednio 1,6x (A $\beta$ <sub>25-35</sub>), 2x (A $\beta$ <sub>1-40</sub>) i 1,8–2x (A $\beta$ <sub>1-42</sub>). Z kolei, 30 min po podaniu NMDA istotny statystycznie wzrost (o 81–96%) obserwowano tylko po podaniu A $\beta$ <sub>1-40</sub>. Fosforylacja histonu H2AX ( $\gamma$ H2AX) była silnie zależna od rodzaju i stężenia  $\beta$ -amyloidu. Poziom  $\gamma$ H2AX niezależnie od stężenia oraz czasu po podaniu NMDA był wyższy w hodowlach traktowanych A $\beta$ <sub>25-35</sub> i A $\beta$ <sub>1-42</sub>. Obserwowano wzrost aktywacji H2AX wraz ze wzrostem stężenia, niezależnie od fragmentu A $\beta$ . Przy stężeniu 10 nM wykazano obniżenie poziomu  $\gamma$ H2AX w porównaniu z kontrolą odpowiednio o 30–40% dla A $\beta$ <sub>25-35</sub>, o 35% dla A $\beta$ <sub>1-42</sub> i o 40–65% dla A $\beta$ <sub>1-40</sub>. Dla pomiarów w 30 i 60 min po podaniu NMDA oraz A $\beta$ <sub>25-35</sub> lub A $\beta$ <sub>1-42</sub> w stężeniu 100 nM obserwowano wzrost aktywacji H2AX (odpowiednio 1,5x lub 1,8x w porównaniu z kontrolą). W celu oceny ekspresji receptora NMDAR1 przeprowadzono barwienie immunocytochemiczne w hodowlach komórkowych 15, 30, 45 i 60 min po inkubacji 75  $\mu$ M NMDA. Obserwowano niższą ekspresję NMDAR1 po 30 min inkubacji, niezależnie od zastosowanego fragmentu amyloidu. Z kolei, po 60 min występował już niewielki wzrost ekspresji receptora, szczególnie w przypadku fragmentu 1-40.

**H5.** Benita Wiatrak\*, Edward Krzyżak, Berenika Szczeniak-Sięga, Marta Szandruk-Bender, Adam Szeląg, Beata Nowak. Effect of tricyclic 1,2-thiazine derivatives in neuroinflammation induced by preincubation with lipopolysaccharide or coculturing with microglia-like cells. *Pharmacological Reports* 2022, 74 (5): 890-908

W kolejnej pracy oceniono wpływ nowosyntetyzowanych trójpierścieniowych pochodnych 1,2-tiazyny [35] na komórki SH-SY5Y zróżnicowane do fenotypu neuronopodobnego. Badania prowadzono w warunkach neurozapalenia symulowanego poprzez preinkubację z bakteryjnym lipopolisacharydem (LPS) w stężeniu 5 i 50  $\mu$ g/ml lub supernatantem z hodowli komórek podobnych do mikrogleju (THP-1). Oceniono wpływ na żywotność hodowli w teście MTT, poziom ROS w teście DCF-DA, poziom NO w teście Griessa oraz uszkodzenia DNA w teście FHA. Dodatkowo, dla hodowli wstępnie inkubowanych z 50  $\mu$ g/ml lipopolisacharydem (LPS), przeprowadzono test aktywności

---

<sup>1</sup> Sformułowanie oznacza, że poziom wolnych rodników był niższy niż w kontroli (w danym przypadku hodowli kontrolnej preinkubowanej z NMDA), a różnica była istotna statystycznie.

cyklooksigenazy (COX). Metodami *in silico* oceniono również potencjalną zdolność przenikania bariery krew–mózg (BBB – ang. *blood–brain barrier*). Wykonano dokowanie molekularne z kompleksem TLR4/MD-2 w celu oceny możliwości wiązania testowanych związków w kieszeni wiążącej LPS. Przeprowadzono również przewidywanie parametrów ADMET (wchłanianie, dystrybucja, metabolizm, wydalanie i toksyczność). Badane związki zestawiono w tabeli 2.

Tabela 2. Oznaczenia i nazwy systematyczne związków badanych w pracy H4.

Oznaczenie	Nazwa systematyczna związku
TP1	1,1-dioekso-3-benzoilo-4-hydrokso-2H-[1,2]benzotiazyna
TP4	6,6-dioekso-1-fenylo-3,4-dihydro[1,4]oksazyno[4,3-b][1,2]benzotiazyn-11-on
TP5	7,7-dioekso-1-fenylo-4,5-dihydro-3H-[1,4]oksazepino[4,3-b][1,2]benzotiazyn-12-on
TP6	1-(4-bromofenylo)-7,7-dioekso-4,5-dihydro-3H-[1,4]oksazepino[4,3-b][1,2]benzotiazyn-12-on
TP7	1-(4-chlorofenylo)-7,7-dioekso-4,5-dihydro-3H-[1,4]oksazepino[4,3-b][1,2]benzotiazyn-12-on
TP8	7,7-dioekso-1-(p-tolilo)-4,5-dihydro-3H-[1,4]oksazepino[4,3-b][1,2]benzotiazyn-12-on
TP9	1-(4-metoksyfenylo)-7,7-dioekso-4,5-dihydro-3H-[1,4]oksazepino[4,3-b][1,2]benzotiazyn-12-on
TP10	8,8-dioekso-1-fenylo-3,4,5,6-tetrahydro[1,4]oksazocyno[4,3-b][1,2]benzotiazyn-13-on

Wszystkie badane związki w stężeniach 10 i 50  $\mu\text{M}$  nie zmniejszały istotnie aktywności metabolicznej mitochondriów w teście MTT. Większość związków w najwyższym stężeniu (100  $\mu\text{M}$ ) również nie powodowała istotnego spadku żywotności hodowli komórkowej (z wyjątkiem TP8 i TP9). Z kolei związek TP1 w całym badanym zakresie stężeń, związek TP4 w stężeniu 10  $\mu\text{M}$  i związek TP7 w stężeniu 10  $\mu\text{M}$  znacząco zwiększały aktywność metaboliczną komórek SH-SY5Y. Wszystkie związki w badanym zakresie stężeń nie miały istotnego wpływu na poziom ROS, NO oraz liczbę pęknięć nici DNA.

Inkubacja hodowli komórek SH-SY5Y w obecności LPS oraz w kokulturze z supernatantem z komórek THP-1 powodowała istotne statystycznie zmniejszenie aktywności mitochondrialnej. W przypadku stosowania LPS obserwowano zależność stężeniową – im wyższe stężenie tym mniejsza aktywność mitochondrialna komórek.

W hodowlach preinkubowanych z 5  $\mu\text{g/ml}$  LPS obserwowano zwiększenie aktywności mitochondrialnej w przypadku zastosowania związków TP5 i TP6 w stężeniu 10  $\mu\text{M}$ , TP7 i TP8 w stężeniach 10 i 50  $\mu\text{M}$  oraz TP1 i TP4 w całym badanym zakresie stężeń. Jednocześnie w przypadku związków TP4 i TP7 w stężeniu 10  $\mu\text{M}$  oraz TP1 w stężeniach 10 i 50  $\mu\text{M}$

obserwowano aktywność mitochondriów istotnie wyższą nawet w porównaniu do kontroli bez LPS. Po preinkubacji z 50  $\mu\text{g/ml}$  LPS istotne zwiększenie żywotności wystąpiło po podaniu związków TP1, TP5, TP7 i TP8 w dowolnym z badanych stężeń, TP4 i TP9 w stężeniach 10 i 50  $\mu\text{M}$  oraz TP6 w stężeniu 10  $\mu\text{M}$ . W przypadku związków TP1, TP4, TP5, TP7 i TP8 w każdym badanym stężeniu oraz TP9 w stężeniu 10  $\mu\text{M}$  aktywności mitochondrialne były zbliżone (różnica nieistotna statystycznie), lub większe (tylko dla 10  $\mu\text{M}$  TP1), w porównaniu do ich aktywności w hodowli kontrolnej bez LPS.

W modelu współhodowli związki TP1 i TP4 w każdym badanym stężeniu oraz TP5, TP7, TP8 i TP9 w stężeniach 10  $\mu\text{M}$  i 50  $\mu\text{M}$  zwiększały żywotność w porównaniu z hodowlą kontrolną inkubowaną z supernatantem z komórek THP-1. We wszystkich tych przypadkach aktywność mitochondrialna była zbliżona (lub nawet większa – dla TP1 i TP4 w stężeniu 10  $\mu\text{M}$ ) w porównaniu do jej wielkości w hodowli kontrolnej bez supernatantu.

Zarówno podanie LPS, jak i supernatantu zebranego z hodowli komórek THP-1 spowodowało zwiększenie poziomów ROS i NO. Zaobserwowano także, że przy wyższym stężeniu LPS występowało wyższe stężenie wolnych rodników.

W hodowlach komórkowych preinkubowanych z LPS (w stężeniu 5 oraz 50  $\mu\text{g/ml}$ ) wszystkie związki (z wyjątkiem TP6 i TP7 w przypadku preinkubacji z 5  $\mu\text{g/ml}$  LPS) istotnie obniżały poziom ROS, w wielu przypadkach aż do poziomów zbliżonych do hodowli kontrolnej inkubowanej tylko w medium kompletnym (bez LPS). W hodowlach z 5  $\mu\text{g/ml}$  LPS związek TP6 istotnie redukował wolne rodniki tylko w stężeniu 100  $\mu\text{M}$ , a TP7 w stężeniach 50 i 100  $\mu\text{M}$ .

W przypadku kohodowli poziom ROS był znacząco niższy po podaniu każdego ze związków (w każdym badanym stężeniu) w porównaniu z hodowlą preinkubowaną z supernatantem z komórek THP-1. Związki TP1, TP4, TP8, TP9 i TP10 w całym zakresie stężeń oraz TP5 w stężeniu 100  $\mu\text{M}$  powodowały redukcję ROS do poziomu zbliżonego do uzyskiwanego w kontroli, czyli hodowli bez czynnika szkodliwego – supernatantu z THP-1. Związki TP6 i TP7 (w całym zakresie stężeń) oraz TP5 w stężeniu 10 i 50  $\mu\text{M}$  zmniejszały poziom ROS, ale nadal był on istotnie wyższy w porównaniu do poziomu w kontroli bez supernatantu.

Po preinkubacji komórek SH-SY5Y z 5  $\mu\text{g/ml}$  LPS wszystkie badane związki (oprócz TP6 w stężeniu 10  $\mu\text{M}$  i TP7 w stężeniach 10 i 50  $\mu\text{M}$ ) spowodowały statystycznie istotne obniżenie poziomu NO. Poziom tlenku azotu po podaniu związków TP1, TP4, TP8, TP9 i TP10 w dowolnym badanym stężeniu spadł do wartości zbliżonych do uzyskanych w kontroli bez LPS, lub nawet istotnie niższych (w przypadku związków TP8, TP9 i TP10 w stężeniach 100

$\mu\text{M}$ ). Natomiast w hodowlach wcześniej preinkubowanych z  $50 \mu\text{g/ml}$  LPS obniżenie poziomu NO obserwowano po podaniu wszystkich pochodnych w każdym z badanych stężeń. W większości przypadków (z wyjątkiem TP6 w stężeniach  $10$  i  $50 \mu\text{M}$  i wszystkich badanych stężeń TP7) poziom NO był bliski lub nawet istotnie niższy (dla  $50$  i  $100 \mu\text{M}$  TP8 oraz  $100 \mu\text{M}$  TP10) niż w hodowli kontrolnej bez LPS.

W hodowlach preinkubowanych z supernatantem z THP-1 dla wszystkich badanych związków (oprócz stężenia  $10 \mu\text{M}$  pochodnej TP6 oraz stężeń  $10$  i  $50 \mu\text{M}$  pochodnej TP7) w całym badanym zakresie stężeń wykazano istotne obniżenie poziomu NO, w większości przypadków aż do poziomu zbliżonego (lub niższego) do kontroli bez supernatantu. Poziom tlenu azotu pozostał istotnie wyższy niż w tej kontroli tylko dla związków TP6 i TP7 w stężeniu  $10 \mu\text{M}$ . Poziom NO istotnie niższy nawet w porównaniu do hodowli kontrolnej bez supernatantu z komórek THP-1 obserwowano po podaniu związków TP1, TP4, TP5 i TP10 w stężeniu  $100 \mu\text{M}$  oraz związku TP8 w stężeniach  $50$  i  $100 \mu\text{M}$ .

W teście FHA, oceniającym dwuniciowe pęknięcia nici DNA, wykazano, że inkubacja z LPS zarówno w stężeniu  $5 \mu\text{g/ml}$  jak i  $50 \mu\text{g/ml}$  i w kohodowli z supernatantem z komórek podobnych do mikrogleju (THP-1) powodowała wzrost uszkodzeń DNA.

W hodowlach wstępnie inkubowanych z  $5$  lub  $50 \mu\text{g/ml}$  LPS, wszystkie związki w każdym badanym stężeniu (z wyjątkiem TP7 w stężeniu  $10 \mu\text{M}$ ) zmniejszały liczbę pęknięć nici DNA w porównaniu z hodowlą z LPS. Po preinkubacji z  $5 \mu\text{g/ml}$  LPS, po zastosowaniu TP4 i TP8 w dowolnym z badanych stężeń oraz TP1 i TP10 w stężeniu  $100 \mu\text{M}$  obserwowano zmniejszenie liczby uszkodzeń nici DNA aż do poziomu bliskiego kontroli bez LPS. W hodowlach z  $50 \mu\text{g/ml}$  LPS liczba uszkodzeń DNA była podobna do obserwowanej w hodowli kontrolnej bez LPS po podaniu związku TP8 w dowolnym stężeniu oraz TP1 i TP4 w stężeniach  $50$  i  $100 \mu\text{M}$ .

W modelu kohodowli niższą liczbę pęknięć nici DNA w porównaniu do hodowli z supernatantem z komórek THP-1 obserwowano dla związków TP1, TP4, TP5 i TP8 w dowolnym stężeniu, TP9 i TP10 w stężeniach  $50$  i  $100 \mu\text{M}$  oraz TP6 w stężeniu  $100 \mu\text{M}$ . Redukcja uszkodzeń DNA do poziomu bliskiego do obserwowanego w kontroli bez supernatantu wystąpiła po podaniu związków TP1 (oprócz stężenia  $10 \mu\text{M}$ ), TP4 i TP8.

Dla hodowli preinkubowanych z  $50 \mu\text{g/ml}$  LPS oceniono aktywność cyklooksygenazy (COX). Inkubacja z każdym z badanych związków zmniejszała całkowitą aktywność COX. Tylko związki TP1 i TP9 istotnie statystycznie hamowały aktywność COX-1. Natomiast aktywność COX-2 była hamowana przez związki TP4, TP5, TP8, TP9 i TP10.

Aby wyselekcjonować związki o najsilniejszym działaniu neuroregeneracyjnym do ewentualnych dalszych badań *in vivo*, przeprowadzono wielokryterialną analizę decyzyjną (MCDA). Analizę tę wykonano dla wszystkich wyników poszczególnych testów po podaniu badanych pochodnych w stężeniu 10  $\mu\text{M}$  po wstępnej preinkubacji z 50  $\mu\text{g/ml}$  LPS. Najsilniejszy efekt regeneracyjny w hodowli komórek SH-SY5Y obserwowano po zastosowaniu związków TP4 i TP8. Nieco słabsze działanie obserwowano dla związku TP9. Natomiast najsłabsza aktywność była obserwowana dla związków TP6 i TP7.

W projektowaniu leków w chorobach neurodegeneracyjnych ważnym parametrem jest zdolność do przekraczania bariery krew–mózg. Eksperymentalne metody wyznaczania przepuszczalności BBB są kosztowne i czasochłonne. Alternatywą jest przewidywanie *in silico* przepuszczalności BBB, zwłaszcza w badaniach przedklinicznych. Jednym ze sposobów przewidywania przenikania BBB jest wyznaczenie współczynników  $\log\text{BB}=\log(C_{\text{mózg}}/C_{\text{krew}})$ , gdzie C to stężenie. Dla badanych związków wyznaczono wartości współczynników  $\log\text{BB}$  – według dwóch zastosowanych modeli (opartych na korelacji między  $\log\text{BB}$  a logarytmem współczynnika podziału oktanol/woda i polem powierzchni polarnej lub na korelacji energii swobodnych solwatacji i współczynnika podziału krew–mózg) wartości są poniżej zera, ale powyżej -1, natomiast według modeli opartych na liniowych zależnościach energii swobodnej (LFER – ang. *linear free energy relationship*) przyjmują wartości nieznacznie dodatnie lub bliskie 0 (oprócz TP1). Dotychczasowe badania wykazały, że cząsteczki o  $\log\text{BB} > 0,3$  bardzo łatwo przenikają przez barierę krew–mózg, cząsteczki o  $\log\text{BB}$  w zakresie od -1 do 0,3 także mogą przenikać przez BBB, natomiast cząsteczki o  $\log\text{BB} < -1$  są słabo dystrybuowane do mózgu [64,65]. Obliczony  $\log\text{BB}$  dla badanych związków sugeruje więc zdolność przenikania bariery krew–mózg. Przypuszczać więc można, że badane związki mogą wykazywać dobrą zdolność do przenikania BBB. Najgorszym pod względem przenikania BBB okazał się być związek TP1, dla którego wyliczone wartości prawdopodobieństwa przenikania mieszczą się w zakresie 0,961–0,974.

Przewidywane parametry ADMET (wchłanianie, dystrybucja, metabolizm, wydalanie i toksyczność) określono metodami komputerowymi. Przeprowadzone analizy pozwalają zakładać wysokie wchłanianie jelitowe wszystkich badanych związków. Dla związków TP4–TP10 osiągnięto wysokie wartości prawdopodobieństwa hamowania izomerów cytochromu ludzkiego CYP1A2, CYP2C19, CYP2C9, CYP3A4 i umiarkowane dla CYP2D6. Badane związki nie powinny być toksyczne ani rakotwórcze. W dokowaniu molekularnym do kompleksu TLR4/MD-2, z którym oddziałuje LPS, wykazano, że związki TP4 i TP8 mogą wiązać się w tym regionie, co może hamować neurozapalenie.



#### 4.3.4. Podsumowanie

Choroba Alzheimera występuje i będzie występować coraz powszechniej, m.in. ze względu na wydłużanie się średniej długości życia, a tym samym rosnącą liczbę osób zagrożonych tą chorobą. Według współczesnych poglądów i wiedzy najbardziej rozpoznawalnymi jej przyczynami są złoże amyloidowe i splątki neurofibrylarne. Tymczasem badania nad potencjalnymi lekami anty-amyloidowymi wykazały, że A $\beta$  charakteryzuje się również korzystnym działaniem, a całkowite usunięcie amyloidu może powodować m.in. obrzęk i krwawienie w mózgu. Należy zatem uwzględnić także pozytywne aspekty obecności w mózgu A $\beta$ , tj. jego właściwości antybakteryjne, antyoksydacyjne i neurotroficzne [H2]. Wydaje się zatem, że przyczyn choroby należy poszukiwać w całym organizmie a nie tylko w układzie nerwowym – w mózgu.

Z przeprowadzonych badań wynika, że w modelu badawczym neurozapalenia wywołanego preinkubacją z lipopolisacharydem (LPS), A $\beta$ <sub>25-35</sub> w niskich stężeniach (0,001–0,1  $\mu$ M) nie zwiększał toksyczności, uszkodzeń DNA i poziomu ROS w hodowlach THP-1 i PC12. Zwiększał jednak wzrost neurytów w badanych hodowlach PC12, co należy oceniać jako działanie neurotroficzne [H2]. Wykazano także właściwości przeciwzapalne i antyoksydacyjne trzech badanych fragmentów A $\beta$  (1-40, 1-42 oraz 25-35) w niskich stężeniach (0,001–1,0  $\mu$ M). Najsilniejsze działanie przeciwutleniające w szerokim zakresie stężeń wykazał A $\beta$ <sub>1-40</sub>. Najprawdopodobniej dzięki właściwościom antyoksydacyjnym A $\beta$  może chronić neurony przed szkodliwym wpływem neurozapalenia. A $\beta$ <sub>1-40</sub>, A $\beta$ <sub>1-42</sub> oraz A $\beta$ <sub>25-35</sub> redukuje stres oksydacyjny i zwiększa poziom enzymów SOD, GPx i katalazy. Ponadto podawanie amyloidu- $\beta$  w niskich stężeniach zwiększa również poziom glutationu zredukowanego (GSH) oraz stosunek glutationu zredukowanego do utlenionego (GSH/GSSG), który jest uważany za dobry wskaźnik utrzymania komórkowej równowagi redoks [H3].

Dodatkowo w badaniach wpływu A $\beta$  na zmniejszenie liczby pęknięć dwuniciowych DNA po stymulacji komórek NMDA wykazano, że amyloid w niskich stężeniach może zmniejszać mobilizację odpowiedzi neuronalnej na bodźce, prowadząc do zahamowania indukcji LTP i zmniejszenia plastyczności synaptycznej, a zatem podobnie jak ma to miejsce we wczesnych stadiach choroby Alzheimera [H4]. Jednocześnie nadmierne zwiększenie liczby dwuniciowych pęknięć DNA lub zbyt wolna lub nieefektywna ich naprawa mogą prowadzić do śmierci komórek nerwowych, co w konsekwencji powoduje postęp procesów neurodegeneracyjnych [66]. Uzyskane wyniki badań przedstawione w pracy H3 nie pozwalają

jednoznacznie stwierdzić czy badane fragmenty  $\beta$ -amyloidu (w niskich stężeniach) przez zmianę liczbę pęknięć dwuniciowych DNA wykazują działanie korzystne lub niekorzystne.

Coraz więcej dowodów wskazuje na wpływ układu pokarmowego i zaburzeń mikrobioty jelitowej na powolne zmiany w mózgu i późniejszy rozwój choroby Alzheimera [H1]. W ciągu życia toczący się w organizmie stan zapalny wpływa na rozwój zaburzeń neurodegeneracyjnych. Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) w małych dawkach podawane przez dłuższy czas wykazują korzystne działanie ochronne przed rozwojem choroby, ale wraz z pojawieniem się objawów klinicznych to korzystne działanie NLPZ znika [33,34].

Do oceny możliwości potencjalnego wykorzystania nowosyntetyzowanych trójpierścieniowych pochodnych 1,2-tiazyny w chorobie Alzheimera przeprowadzono wielokryterialną analizę decyzyjną (MCDA), która pozwoliła wyselekcjonować związki o najsilniejszym działaniu neuroregeneracyjnym do ewentualnych dalszych badań *in vivo*. Spośród zbadanych związków najsilniejszy efekt regeneracyjny obserwowano po zastosowaniu związków TP4 (6,6-dioekso-1-fenilo-3,4-dihydro[1,4]oksazyno[4,3-b][1,2]benzotiazyn-11-on) i TP8 (7,7-dioekso-1-(p-tolilo)-4,5-dihydro-3H-[1,4]oksazepino[4,3-b][1,2]benzotiazyn-12-on). Nieco słabsze działanie regeneracyjne miał związek TP9 (1-(4-metoksyfenilo)-7,7-dioekso-4,5-dihydro-3H-[1,4]oksazepino[4,3-b][1,2]benzotiazyn-12-on). Na działanie zbadanych pochodnych z pewnością wpływ miała ich budowa chemiczna. Związek TP4 (6,6-dioekso-1-fenilo-3,4-dihydro[1,4]oksazyno[4,3-b][1,2]benzotiazyn-11-on) jest jedyną pochodną tricykliczną z sześcioczłonowym trzecim pierścieniem. Natomiast związki TP8 i TP9 są pochodnymi siedmioczłonowej oksazepiny z dodatkowym podstawnikiem metylowym lub metoksyowym. Wyniki sugerują, że związki o mniejszych przestrzennie strukturach (preferowane są pierścienie sześcio- i siedmioczłonowe) wykazują lepszą aktywność neuroregeneracyjną [H5].

Wykazano, również, że obecność podstawników elektronoakceptorowych (Br lub Cl) jak w przypadku związków TP6 (1-(4-bromofenilo)-7,7-dioekso-4,5-dihydro-3H-[1,4]oksazepino[4,3-b][1,2]benzotiazyn-12-on) i TP7 (1-(4-chlorofenilo)-7,7-dioekso-4,5-dihydro-3H-[1,4]oksazepino[4,3-b][1,2]benzotiazyn-12-on) wpływa na obniżenie działania antyoksydacyjnego w warunkach symulowanego stanu zapalnego, natomiast korzystne są podstawniki elektronodonorowe (CH<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub>). Wszystkie badane pochodne istotnie hamują całkowitą aktywność COX, a związki TP4, TP5, TP8, TP9 i TP10 także aktywność samej COX-2 [H5]. Jest to ważna obserwacja, gdyż nadekspresję COX-2 obserwuje się we wczesnych stadiach AD [67,68].

Ważne jest poszukiwanie nowych terapii choroby Alzheimerera. W kilku badaniach wykazano różnicę w składzie mikrobioty jelitowej u osób zdrowych i pacjentów z AD. Poprawa mikrobioty może być zatem nowym kierunkiem w leczeniu AD. W badaniach klinicznych obserwowano, że probiotyki i dieta śródziemnomorska mogą pomóc w poprawie funkcji poznawczych i zahamowaniu rozwoju demencji [69–71]. Innym ważnym kierunkiem wydaje się poszukiwanie związków o działaniu przeciwzapalnym, a jednocześnie nie wykazujących działań niepożądanych charakterystycznych dla NLPZ, takich jak gastrotoksyczność i kardiotoxyczność, które są szczególnie niebezpieczne dla osób starszych. Wydaje się jednak, że w poszukiwaniu skutecznych terapii żywieniowych oraz farmakologicznych nadal należy skupiać się na dogłębnym zrozumieniu patomechanizmu choroby Alzheimerera.

#### 4.3.5. Literatura

1. Khan, S.; Barve, K.H.; Kumar, M.S. Recent Advancements in Pathogenesis, Diagnostics and Treatment of Alzheimer's Disease. *Curr Neuropharmacol* **2020**, *18*, 1106, doi:10.2174/1570159X18666200528142429.
2. Lane, C.A.; Hardy, J.; Schott, J.M. Alzheimer's Disease. *Eur J Neurol* **2018**, *25*, 59–70, doi:10.1111/ENE.13439.
3. Rabbito, A.; Dulewicz, M.; Kulczyńska-Przybik, A.; Mroczko, B. Biochemical Markers in Alzheimer's Disease. *Int J Mol Sci* **2020**, *21*, 1989, doi:10.3390/IJMS21061989.
4. Alzheimer's Association 2022 Alzheimer's Disease Facts and Figures. *Alzheimer's & Dementia* **2022**, *18*, 700–789, doi:10.1002/alz.12638.
5. Selkoe, D.J.; Hardy, J. The Amyloid Hypothesis of Alzheimer's Disease at 25 Years. *EMBO Mol Med* **2016**, *8*, 595–608, doi:10.15252/emmm.201606210.
6. Makin, S. The Amyloid Hypothesis on Trial. *Nature* **2018**, *559*, S4–S7, doi:10.1038/d41586-018-05719-4.
7. Atri, A. The Alzheimer's Disease Clinical Spectrum: Diagnosis and Management. *Medical Clinics of North America* **2019**, *103*, 263–293, doi:10.1016/J.MCNA.2018.10.009.
8. Tellechea, P.; Pujol, N.; Esteve-Belloch, P.; Echeveste, B.; García-Eulate, M.R.; Arbizu, J.; Riverol, M. Early- and Late-Onset Alzheimer Disease: Are They the Same Entity? *Neurología (English Edition)* **2018**, *33*, 244–253, doi:10.1016/j.nrleng.2015.08.009.
9. Breijyeh, Z.; Karaman, R. Comprehensive Review on Alzheimer's Disease: Causes and Treatment. *Molecules* **2020**, *25*, 5789, doi:10.3390/MOLECULES25245789.
10. Murray, H.C.; Dieriks, B.V.; Swanson, M.E.V.; Anekal, P.V.; Turner, C.; Faull, R.L.M.; Belluscio, L.; Koretsky, A.; Curtis, M.A. The Unfolded Protein Response Is Activated in the Olfactory System in Alzheimer's Disease. *Acta Neuropathol Commun* **2020**, *8*, 109, doi:10.1186/S40478-020-00986-7.
11. Zelaya, M.V.; Pérez-Valderrama, E.; de Morentin, X.M.; Tuñon, T.; Ferrer, I.; Luquin, M.R.; Fernandez-Irigoyen, J.; Santamaría, E. Olfactory Bulb Proteome Dynamics during the Progression of Sporadic Alzheimer's Disease: Identification of Common

- and Distinct Olfactory Targets across Alzheimer-Related Co-Pathologies. *Oncotarget* **2015**, *6*, 39437–39456, doi:10.18632/ONCOTARGET.6254.
12. Lachén-Montes, M.; Íñigo-Marco, I.; Cartas-Cejudo, P.; Fernández-Irigoyen, J.; Santamaría, E. Olfactory Bulb Proteomics Reveals Widespread Proteostatic Disturbances in Mixed Dementia and Guides for Potential Serum Biomarkers to Discriminate Alzheimer Disease and Mixed Dementia Phenotypes. *J Pers Med* **2021**, *11*, 503, doi:10.3390/JPM11060503.
  13. Choe, Y.M.; Lee, B.C.; Choi, I.-G.; Suh, G.-H.; Lee, D.Y.; Kim, J.W. MMSE Subscale Scores as Useful Predictors of AD Conversion in Mild Cognitive Impairment. *Neuropsychiatr Dis Treat* **2020**, *16*, 1767–1775, doi:10.2147/NDT.S263702.
  14. Imai, A.; Matsuoka, T.; Kato, Y.; Narumoto, J. Diagnostic Performance and Neural Basis of the Combination of Free- and Pre-drawn Clock Drawing Test. *Int J Geriatr Psychiatry* **2022**, *37*, doi:10.1002/gps.5699.
  15. Fixemer, S.; Ameli, C.; Hammer, G.; Salamanca, L.; Uriarte Huarte, O.; Schwartz, C.; Gérardy, J.-J.; Mechawar, N.; Skupin, A.; Mittelbronn, M.; et al. Microglia Phenotypes Are Associated with Subregional Patterns of Concomitant Tau, Amyloid- $\beta$  and  $\alpha$ -Synuclein Pathologies in the Hippocampus of Patients with Alzheimer’s Disease and Dementia with Lewy Bodies. *Acta Neuropathol Commun* **2022**, *10*, 36, doi:10.1186/s40478-022-01342-7.
  16. Koenig, A.M.; Arnold, S.E.; Streim, J.E. Agitation and Irritability in Alzheimer’s Disease: Evidenced-Based Treatments and the Black-Box Warning. *Curr Psychiatry Rep* **2016**, *18*, 3, doi:10.1007/s11920-015-0640-7.
  17. Klimova, B.; Maresova, P.; Valis, M.; Hort, J.; Kuca, K. Alzheimer’s Disease and Language Impairments: Social Intervention and Medical Treatment. *Clin Interv Aging* **2015**, *10*, 1401–1408, doi:10.2147/CIA.S89714.
  18. Cummings, J. New Approaches to Symptomatic Treatments for Alzheimer’s Disease. *Mol Neurodegener* **2021**, *16*, 2, doi:10.1186/s13024-021-00424-9.
  19. Salomone, S.; Caraci, F.; Leggio, G.M.; Fedotova, J.; Drago, F. New Pharmacological Strategies for Treatment of Alzheimer’s Disease: Focus on Disease Modifying Drugs. *Br J Clin Pharmacol* **2012**, *73*, 504–517, doi:10.1111/j.1365-2125.2011.04134.x.
  20. Sochocka, M.; Donskow-Łysoniewska, K.; Diniz, B.S.; Kurpas, D.; Brzozowska, E.; Leszek, J. The Gut Microbiome Alterations and Inflammation-Driven Pathogenesis of Alzheimer’s Disease—a Critical Review. *Mol Neurobiol* **2019**, *56*, 1841–1851, doi:10.1007/s12035-018-1188-4.
  21. Leng, F.; Edison, P. Neuroinflammation and Microglial Activation in Alzheimer Disease: Where Do We Go from Here? *Nat Rev Neurol* **2021**, *17*, 157–172, doi:10.1038/s41582-020-00435-y.
  22. Gosztyła, M.L.; Brothers, H.M.; Robinson, S.R. Alzheimer’s Amyloid- $\beta$  Is an Antimicrobial Peptide: A Review of the Evidence. *Journal of Alzheimer’s Disease* **2018**, *62*, 1495–1506, doi:10.3233/JAD-171133.
  23. Dunn, B.; Stein, P.; Cavazzoni, P. Approval of Aducanumab for Alzheimer Disease—The FDA’s Perspective. *JAMA Intern Med* **2021**, *181*, 1276–1278, doi:10.1001/JAMAINTERNMED.2021.4607.
  24. Nisticò, R.; Borg, J.J. Aducanumab for Alzheimer’s Disease: A Regulatory Perspective. *Pharmacol Res* **2021**, *171*, 105754, doi:10.1016/j.phrs.2021.105754.

25. Mahase, E. Aducanumab: European Agency Rejects Alzheimer's Drug over Efficacy and Safety Concerns. *BMJ* **2021**, n3127, doi:10.1136/bmj.n3127.
26. Calsolaro, V.; Edison, P. Neuroinflammation in Alzheimer's Disease: Current Evidence and Future Directions. *Alzheimer's and Dementia* **2016**, *12*, 719–732, doi:10.1016/j.jalz.2016.02.010.
27. de Sousa Rodrigues, M.E.; Houser, M.C.; Walker, D.I.; Jones, D.P.; Chang, J.; Barnum, C.J.; Tansey, M.G. Targeting Soluble Tumor Necrosis Factor as a Potential Intervention to Lower Risk for Late-Onset Alzheimer's Disease Associated with Obesity, Metabolic Syndrome, and Type 2 Diabetes. *Alzheimers Res Ther* **2020**, *12*, 1, doi:10.1186/s13195-019-0546-4.
28. Lai, K.S.P.; Liu, C.S.; Rau, A.; Lanctôt, K.L.; Köhler, C.A.; Pakosh, M.; Carvalho, A.F.; Herrmann, N. Peripheral Inflammatory Markers in Alzheimer's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis of 175 Studies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **2017**, *88*, 876–882, doi:10.1136/jnnp-2017-316201.
29. Calsolaro, V.; Edison, P. Neuroinflammation in Alzheimer's Disease: Current Evidence and Future Directions. *Alzheimer's & Dementia* **2016**, *12*, 719–732, doi:10.1016/j.jalz.2016.02.010.
30. Heneka, M.T.; Carson, M.J.; Khoury, J. el; Landreth, G.E.; Brosseron, F.F.; Feinstein, D.L.; Jacobs, A.H.; Wyss-Coray, T.; Vitorica, J.; Ransohoff, R.M.; et al. Neuroinflammation in Alzheimer's Disease. *Lancet Neurol* **2015**, *14*, 388–405, doi:10.1016/S1474-4422(15)70016-5.
31. Murphy, M.P.; LeVine III, H. Alzheimer's Disease and the Amyloid- $\beta$  Peptide. *Journal of Alzheimer's Disease* **2009**, *19*, 311–323, doi:10.3233/JAD-2009-1221.
32. Millucci, L.; Ghezzi, L.; Bernardini, G.; Santucci, A. Conformations and Biological Activities of Amyloid Beta Peptide 25-35. *Curr Protein Pept Sci* **2010**, *11*, 54–67, doi:10.2174/138920310790274626.
33. Maccioni, R.B.; Navarrete, L.P.; González, A.; González-Canacer, A.; Guzmán-Martínez, L.; Cortés, N. Inflammation: A Major Target for Compounds to Control Alzheimer's Disease. *Journal of Alzheimer's Disease* **2020**, *76*, 1199–1213, doi:10.3233/JAD-191014.
34. Walker, D.; Lue, L.-F. Anti-Inflammatory and Immune Therapy for Alzheimers Disease: Current Status and Future Directions. *Curr Neuropharmacol* **2007**, *5*, 232–243, doi:10.2174/157015907782793667.
35. Maniewska, J.; Wiatrak, B.; Czyżnikowska, Ż.; Szcześniak-Sięga, B.M. Synthesis of New Tricyclic 1,2-Thiazine Derivatives with Anti-Inflammatory Activity. *Int J Mol Sci* **2021**, *22*, 7818, doi:10.3390/ijms22157818.
36. McManus, R.M.; Heneka, M.T. Role of Neuroinflammation in Neurodegeneration: New Insights. *Alzheimers Res Ther* **2017**, *9*, 14, doi:10.1186/s13195-017-0241-2.
37. Zhan, X.; Stamova, B.; Jin, L.-W.; DeCarli, C.; Phinney, B.; Sharp, F.R. Gram-Negative Bacterial Molecules Associate with Alzheimer Disease Pathology. *Neurology* **2016**, *87*, 2324–2332, doi:10.1212/WNL.0000000000003391.
38. Karran, E.; de Strooper, B. The Amyloid Hypothesis in Alzheimer Disease: New Insights from New Therapeutics. *Nat Rev Drug Discov* **2022**, *21*, 306–318, doi:10.1038/s41573-022-00391-w.
39. Moore, B.D.; Chakrabarty, P.; Levites, Y.; Kukar, T.L.; Baine, A.-M.; Moroni, T.; Ladd, T.B.; Das, P.; Dickson, D.W.; Golde, T.E. Overlapping Profiles of A $\beta$

- Peptides in the Alzheimer's Disease and Pathological Aging Brains. *Alzheimers Res Ther* **2012**, *4*, 18, doi:10.1186/alzrt121.
40. Pate, K.M.; Murphy, R.M. Cerebrospinal Fluid Proteins as Regulators of Beta-Amyloid Aggregation and Toxicity. *Isr J Chem* **2017**, *57*, 602–612, doi:10.1002/ijch.201600078.
  41. Näslund J; Haroutunian V; Mohs R; Davis KL; Davies P; Greengard P; Buxbaum JD Correlation Between Elevated Levels of Amyloid  $\beta$ -Peptide in the Brain and Cognitive Decline. *JAMA* **2000**, *283*, 1571–1577, doi:10.1001/jama.283.12.1571.
  42. Hansson, S.F.; Andréasson, U.; Wall, M.; Skoog, I.; Andreasen, N.; Wallin, A.; Zetterberg, H.; Blennow, K. Reduced Levels of Amyloid- $\beta$ -Binding Proteins in Cerebrospinal Fluid from Alzheimer's Disease Patients. *Journal of Alzheimer's Disease* **2009**, *16*, 389–397, doi:10.3233/JAD-2009-0966.
  43. Sobol, C. v. Role of Microbiota in Neurodegenerative Diseases. *Russ J Dev Biol* **2018**, *49*, 297–313, doi:10.1134/S1062360418060061.
  44. Kowalski, K.; Mulak, A. Brain-Gut-Microbiota Axis in Alzheimer's Disease. *J Neurogastroenterol Motil* **2019**, *25*, 48–60, doi:10.5056/jnm18087.
  45. Zhan, X.; Stamova, B.; Sharp, F.R. Lipopolysaccharide Associates with Amyloid Plaques, Neurons and Oligodendrocytes in Alzheimer's Disease Brain: A Review. *Front Aging Neurosci* **2018**, *10*, 42, doi:10.3389/fnagi.2018.00042.
  46. Zhao, Y.; Cong, L.; Lukiw, W.J. Lipopolysaccharide (LPS) Accumulates in Neocortical Neurons of Alzheimer's Disease (AD) Brain and Impairs Transcription in Human Neuronal-Glial Primary Co-Cultures. *Front Aging Neurosci* **2017**, *9*, 407, doi:10.3389/fnagi.2017.00407.
  47. Wiatrak, B.; Kubis-Kubiak, A.; Piwowar, A.; Barg, E. PC12 Cell Line: Cell Types, Coating of Culture Vessels, Differentiation and Other Culture Conditions. *Cells* **2020**, *9*, 958, doi:10.3390/cells9040958.
  48. Balon, K.; Wiatrak, B. PC12 and THP-1 Cell Lines as Neuronal and Microglia Model in Neurobiological Research. *Applied Sciences* **2021**, *11*, 3729, doi:10.3390/app11093729.
  49. Shearman, M.S.; Hawtin, S.R.; Tailor, V.J. The Intracellular Component of Cellular 3-(4,5-Dimethylthiazol-2-Yl)-2,5-Diphenyltetrazolium Bromide (MTT) Reduction Is Specifically Inhibited by  $\beta$ -Amyloid Peptides. *J Neurochem* **1995**, *65*, 218–227, doi:10.1046/j.1471-4159.1995.65010218.x.
  50. Liu, Y.; Peterson, D.A.; Kimura, H.; Schubert, D. Mechanism of Cellular 3-(4,5-Dimethylthiazol-2-Yl)-2,5-Diphenyltetrazolium Bromide (MTT) Reduction. *J Neurochem* **1997**, *69*, 581–593, doi:10.1046/j.1471-4159.1997.69020581.x.
  51. Sharma, V.; Collins, L.B.; Chen, T.; Herr, N.; Takeda, S.; Sun, W.; Swenberg, J.A.; Nakamura, J. Oxidative Stress at Low Levels Can Induce Clustered DNA Lesions Leading to NHEJ Mediated Mutations. *Oncotarget* **2016**, *7*, 25377–25390, doi:10.18632/oncotarget.8298.
  52. Feles, S.; Overath, C.; Reichardt, S.; Diegeler, S.; Schmitz, C.; Kronenberg, J.; Baumstark-Khan, C.; Hemmersbach, R.; Hellweg, C.E.; Liemersdorf, C. Streamlining Culture Conditions for the Neuroblastoma Cell Line SH-SY5Y: A Prerequisite for Functional Studies. *Methods Protoc* **2022**, *5*, 58, doi:10.3390/mps5040058.
  53. Hansen, D. v.; Hanson, J.E.; Sheng, M. Microglia in Alzheimer's Disease. *Journal of Cell Biology* **2018**, *217*, 459–472, doi:10.1083/jcb.201709069.

54. Islam, Md.T. Oxidative Stress and Mitochondrial Dysfunction-Linked Neurodegenerative Disorders. *Neurol Res* **2017**, *39*, 73–82, doi:10.1080/01616412.2016.1251711.
55. Meraz-Ríos, M.A.; Toral-Rios, D.; Franco-Bocanegra, D.; Villeda-Hernández, J.; Campos-Peña, V. Inflammatory Process in Alzheimer's Disease. *Front Integr Neurosci* **2013**, *7*, 59, doi:10.3389/fnint.2013.00059.
56. Lüscher, C.; Malenka, R.C. NMDA Receptor-Dependent Long-Term Potentiation and Long-Term Depression (LTP/LTD). *Cold Spring Harb Perspect Biol* **2012**, *4*, a005710, doi:10.1101/cshperspect.a005710.
57. Liu, L.; Wong, T.P.; Pozza, M.F.; Lingenhoehl, K.; Wang, Y.; Sheng, M.; Auberson, Y.P.; Wang, Y.T. Role of NMDA Receptor Subtypes in Governing the Direction of Hippocampal Synaptic Plasticity. *Science (1979)* **2004**, *304*, 1021–1024, doi:10.1126/science.1096615.
58. Rusakov, D.A.; Scimemi, A.; Walker, M.C.; Kullmann, D.M. Comment on “Role of NMDA Receptor Subtypes in Governing the Direction of Hippocampal Synaptic Plasticity.” *Science (1979)* **2004**, *305*, 1912, doi:10.1126/science.1101128.
59. Hynd, M.R.; Scott, H.L.; Dodd, P.R. Glutamate-Mediated Excitotoxicity and Neurodegeneration in Alzheimer's Disease. *Neurochem Int* **2004**, *45*, 583–595, doi:10.1016/j.neuint.2004.03.007.
60. Echeverria, V.; Ducatenzeiler, A.; Chen, C.H.; Cuello, A.C. Endogenous  $\beta$ -Amyloid Peptide Synthesis Modulates CAMP Response Element-Regulated Gene Expression in PC12 Cells. *Neuroscience* **2005**, *135*, 1193–1202, doi:10.1016/j.neuroscience.2005.06.057.
61. Dineley, K.T.; Westerman, M.; Bui, D.; Bell, K.; Ashe, K.H.; Sweatt, J.D.  $\beta$ -Amyloid Activates the Mitogen-Activated Protein Kinase Cascade via Hippocampal A7 Nicotinic Acetylcholine Receptors: In Vitro and In Vivo Mechanisms Related to Alzheimer's Disease. *Journal of Neuroscience* **2001**, *21*, 4125–4133, doi:10.1523/JNEUROSCI.21-12-04125.2001.
62. Suberbielle, E.; Sanchez, P.E.; Kravitz, A. v.; Wang, X.; Ho, K.; Eilertson, K.; Devidze, N.; Kreitzer, A.C.; Mucke, L. Physiologic Brain Activity Causes DNA Double-Strand Breaks in Neurons, with Exacerbation by Amyloid- $\beta$ . *Nat Neurosci* **2013**, *16*, 613–621, doi:10.1038/nn.3356.
63. Scully, R.; Xie, A. Double Strand Break Repair Functions of Histone H2AX. *Mutation Research - Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis* **2013**, *750*, 5–14, doi:10.1016/j.mrfmmm.2013.07.007.
64. Kunwittaya, S.; Nantasenamat, C.; Treeratanapiboon, L.; Srisarin, A.; Isarankura-Na-Ayudhya, C.; Prachayasittikul, V. Influence of LogBB Cut-off on the Prediction of Blood-Brain Barrier Permeability. *Biomedical and Applied Technology Journal* **2013**, *1*, 16–34.
65. Vilar, S.; Chakrabarti, M.; Costanzi, S. Prediction of Passive Blood–Brain Partitioning: Straightforward and Effective Classification Models Based on in Silico Derived Physicochemical Descriptors. *J Mol Graph Model* **2010**, *28*, 899–903, doi:10.1016/j.jmglm.2010.03.010.
66. Madabhushi, R.; Gao, F.; Pfenning, A.R.; Pan, L.; Yamakawa, S.; Seo, J.; Rueda, R.; Phan, T.X.; Yamakawa, H.; Pao, P.C.; et al. Activity-Induced DNA Breaks Govern the

- Expression of Neuronal Early-Response Genes. *Cell* **2015**, *161*, 1592–1605, doi:10.1016/j.cell.2015.05.032.
67. Ho, L.; Purohit, D.; Haroutunian, V.; Luterman, J.D.; Willis, F.; Naslund, J.; Buxbaum, J.D.; Mohs, R.C.; Aisen, P.S.; Pasinetti, G.M. Neuronal Cyclooxygenase 2 Expression in the Hippocampal Formation as a Function of the Clinical Progression of Alzheimer Disease. *Arch Neurol* **2001**, *58*, 487–492, doi:10.1001/archneur.58.3.487.
68. Hoozemans, J.J.M.; Rozemuller, A.J.M.; Janssen, I.; de Groot, C.J.A.; Veerhuis, R.; Eikelenboom, P. Cyclooxygenase Expression in Microglia and Neurons in Alzheimer's Disease and Control Brain. *Acta Neuropathol* **2001**, *101*, 2–8, doi:10.1007/s004010000251.
69. Reilly, A.M.; Tsai, A.P.; Lin, P.B.; Ericsson, A.C.; Oblak, A.L.; Ren, H. Metabolic Defects Caused by High-Fat Diet Modify Disease Risk through Inflammatory and Amyloidogenic Pathways in a Mouse Model of Alzheimer's Disease. *Nutrients* **2020**, *12*, 2977, doi:10.3390/nu12102977.
70. Fulop, T.; Tripathi, S.; Rodrigues, S.; Desroches, M.; Bunt, T.; Eiser, A.; Bernier, F.; Beauregard, P.B.; Barron, A.E.; Khalil, A.; et al. Targeting Impaired Antimicrobial Immunity in the Brain for the Treatment of Alzheimer's Disease. *Neuropsychiatr Dis Treat* **2021**, *17*, 1311–1339, doi:10.2147/NDT.S264910.
71. Zhou, B.; Li, L.; Qiu, X.; Wu, J.; Xu, L.; Shao, W. Long Non-Coding RNA ANRIL Knockdown Suppresses Apoptosis and pro-Inflammatory Cytokines While Enhancing Neurite Outgrowth via Binding MicroRNA-125a in a Cellular Model of Alzheimer's Disease. *Mol Med Rep* **2020**, *22*, 1489–1497, doi:10.3892/mmr.2020.11203.

**5. Informacje o wykazaniu się istotną aktywnością naukową realizowaną w więcej niż jednej uczelni, instytucji naukowej lub instytucji kultury, w szczególności zagranicznej wraz z omówieniem pozostałego dorobku z okresu całej kariery zawodowej**

**5.1. Osiągnięcia naukowo-badawcze przed uzyskaniem stopnia naukowego doktora**

Będąc studentką trzeciego roku studiów 1 stopnia (2010) nawiązałam współpracę w ramach wolontariatu z Pracownią Sztucznego Serca Fundacji Rozwoju Kardiochirurgii im. Z. Religii w Zabrze (FRK), gdzie odbyłam praktykę specjalistyczną w okresie 12 lipca – 10 września 2010 roku. W Laboratorium Biozgodności powyższej pracowni byłam zaangażowana w ocenę biozgodności biomateriałów. Uczestniczyłam w badaniach *in vitro* biozgodności próbek biomateriałów jak i całych protez serca w aspekcie ich cytotoksyczności i trombogenności. Pomagałam również w pracach organizacyjnych dotyczących warsztatów naukowych programu „Polskie Sztuczne Serce”. W latach 2010 – 2013 podtrzymywałam współpracę z Pracownią Sztucznego Serca FRK, uczestnicząc w badaniach doświadczalnych *in vivo* biozgodności i trombogenności pozaustrojowych układów wspomaganie krążenia



i oddychania. W ramach jednego z przedmiotów na studiach II stopnia wraz z kolegami z roku (obecnie: dr inż. Tomasz Moszkowski i dr inż. Michał Jaworek) zrealizowaliśmy projekt badawczy, a uzyskane wyniki przedstawione zostały jako doniesienie konferencyjne oraz opracowane w formie publikacji [PM1]. Dodatkowo w ramach obszaru P05 programu „Polskie Sztuczne Serce” współtworzyłam bazę danych gromadzenia informacji o mechanicznym wspomaganiu serca, czego rezultatem jest monografia [M1]. W trakcie studiów II stopnia w ramach zaliczenia projektu współtworzyłam aplikację do komputerowego wspomagania terapii logopedycznej, której wyniki przedstawiono w publikacji [PM2].

W październiku 2014 roku rozpoczęłam dzienne studia doktoranckie na Uniwersytecie Medycznym im. Piastów Śląskich we Wrocławiu. W trakcie pierwszego roku studiów doktoranckich poszukiwałam własnego tematu badawczego. W tym czasie opublikowałam szereg prac przeglądowych dotyczących sztucznych zastawek serca oraz żylnych [PM3 i PM4], zakażeń układu naczyniowego [PM5], strategii odżywczych komórek nowotworowych [PM6] i nanotechnologii w biomedycynie [PM7]. Opublikowałam również jedną pracę oryginalną na temat komputerowego wspomagania diagnostyki starczego zwyrodnienia plamki żółtej [PM8]. Uczestniczyłam w tym czasie w licznych konferencjach krajowych przeznaczonych dla doktorantów [K1-K31] prezentując wyniki swoich prac w formie wystąpień ustnych wygłaszając referaty, jak również przedstawiając postery, na podstawie których powstały 2 rozdziały w monografii naukowej [M2 i M3] oraz rozdział w monografii konferencyjnej [M4]. Za jedno z prezentowanych przeze mnie zagadnień: „Klasyfikacja komórek w badaniach cytotoksyczności z wykorzystaniem sieci neuronowych” w ramach I Ogólnopolskiej Konferencji Doktorantów Nauk o Życiu – BioOpen otrzymałam wyróżnienie.

W 2015 roku odbyłam szkolenie z hodowli komórek pn. „*Zastosowanie technik hodowli komórek zwierzęcych in vitro do badań biomedycznych*”, organizowane przez MSB – Szkolenia, Konferencje, Usługi Sp. z o.o. z siedzibą w Warszawie, co ugruntowało mój dalszy rozwój naukowy. Po odbyciu szkolenia rozpoczęłam prace badawcze w kierunku oceny neuroprotektoryjnego i neuroregeneracyjnego działania wybranych polifenoli w hodowlach komórkowych w modelu neurodegeneracji typu Alzheimer.

W 2015 roku rozpoczęłam współpracę z dr. inż. Romanem Szafranem z Zakładu Inżynierii Chemicznej na Wydziale Chemicznym Politechniki Wrocławskiej [WK1] nad wykorzystaniem systemów lab-on-a-chip w badaniach *in vitro*. Efektem tej współpracy jest opracowanie bioczipa do prowadzenia oceny cytotoksyczności badanych związków

w gradiencie stężeń. Urządzenie to umożliwia wytworzenie mikrośrodowiska właściwego do prowadzenia badań podstawowych: żywotności komórek, odpowiedzi immunologicznej, leczenia uszkodzeń, embriogenezy oraz metastazy nowotworowej – zjawisk zależnych od gradientów molekularnych. Technologia mikrofluidalna upraszcza badania nad nowymi lekami, ułatwiając testy przedkliniczne: screening i walidację substancji bioaktywnych. Skraca także czas badań, a ponadto dzięki zmniejszeniu zużycia odczynników, pozwala na obniżenie kosztów ich prowadzenia. W wyniku współpracy zostało złożonych pięć wniosków patentowych do Urzędu Patentowego RP (cztery wnioski w 2016 r. oraz jeden wniosek w 2019 r.) [R1-R5]. W roku 2018 jedno ze zgłoszeń zostało rozszerzone o ochronę międzynarodową [RM1].

W 2016 roku ukazała się moja pierwsza publikacja w czasopiśmie znajdującym się na liście JCR, która dotyczyła telerehabilitacji [P1].

W 2017 roku rozpoczęłam współpracę z dr inż. Agnieszką Rusak z Zakładu Histologii i Embriologii, z Katedry Morfologii i Embriologii Człowieka na Wydziale Lekarskim Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu [WU1]. Na początku współpracy zajęliśmy się oceną zawartości pierwiastków w żyłach głębokich, usuwanych z powodu przewlekłej choroby żylniej. Uzyskane wyniki zostały opublikowane w pracy [P2].

Od roku 2017 współpracuję z Katedrą i Zakładem Chemii Leków Wydziału Farmaceutycznego Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu [WU2]. W ramach współpracy badam aktywność biologiczną nowych związków syntetyzowanych przez pracowników niniejszej Katedry. Pierwsza publikacja przygotowana w ramach tej współpracy ukazała się w czasopiśmie „Bioorganic & Medicinal Chemistry” w 2019 r. [P3].

#### **5.1.1. Udział w projektach naukowo-badawczych przed uzyskaniem stopnia naukowego doktora**

W okresie przed uzyskaniem stopnia naukowego doktora uczestniczyłam w projekcie badawczym realizowanym przez Uniwersytet Przyrodniczy we Wrocławiu, Uniwersytet Wrocławski i Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu (konsorcjum uczelni). Projekt pn. „*Optymalizacja produktywności nowego lnu i jego zastosowanie jako źródła surowcowego preparatów biomedycznych*” był realizowany ze środków Narodowego Centrum Badań i Rozwoju (NCBiR) [G1].

Celem badań części fitopatologicznej projektu było poznanie zdrowotności dwóch typów lnu włóknistego przeznaczonych na cele biomedyczne. Badania prowadzono m.in. na terenie Rolniczego Zakładu Doświadczalnego w Pawłowicach, należącego do Uniwersytetu Przyrodniczego we Wrocławiu. Kierownikiem projektu był prof. dr hab. Andrzej Kotecki. Z pozyskanych roślin lnu były przygotowywane włókna bądź tkaniny i przekazywane do oceny biologicznej na hodowlach komórkowych. Głównym celem badań *in vitro* było ocenienie potencjalnego wykorzystania pozyskanych włókien/tkanin na gojenie się ran oraz opracowanie technologii produkcji tkaniny, dzięki której opatrunek lniany nie traciłaby właściwości biologicznych na etapie wytwarzania w porównaniu do pozyskiwanego włókna.

W 2017 roku ukazały się dwie publikacje [P4 i P5], których jestem współautorem, a które to powstały w oparciu o wyniki ww. badań.

W roku 2016 byłem wykonawcą projektu promotorskiego [S1] „Badanie właściwości neuroprotektoryjnych i neuroregeneracyjnych związków naturalnych i syntetycznych na modelowe komórki neuronalne – PC12” – nr projektu STM.D130.16.036. Projekt był realizowany przeze mnie w Katedrze i Zakładzie Podstaw Nauk Medycznych Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu pod kierunkiem promotora prof. dr hab. Kazimierza Gąsiorowskiego. Wyniki badań zostały przeze mnie opisane w mojej pracy doktorskiej. Głównym celem pracy była ocena działania neuroprotektoryjnego oraz neuroregeneracyjnego trzech polifenoli roślinnych: kurkuminy, *trans*-resweratrolu i wogoniny na hodowle komórek PC12 (które po różnicowaniu w obecności NGF, są powszechnie stosowane w badaniach neurobiologicznych). Ważną hipotezą pracy było, że zestawy badanych polifenoli o potencjalnie różnych, udokumentowanych w piśmiennictwie, mechanizmach działania na komórki neuronalne będą okazywać silniejsze działanie neuroprotektoryjne i neuroregeneracyjne w porównaniu do polifenoli zastosowanych osobno. W pracy wykazano, że działanie polifenoli w układzie badania neuroregeneracji było znacząco silniejsze od działania neuroprotektoryjnego. W porównaniu do pojedynczych polifenoli, ich zestawy okazywały silniejsze działanie zarówno neuroprotektoryjne, jak i neuroregeneracyjne. Najsilniejszą aktywność neuroprotektoryjną i neuroregeneracyjną obserwowano dla zestawu: kurkumina + *trans*-resweratrol. W układzie badania neuroregeneracji silne działanie wywierał także zestaw trzech polifenoli: kurkumina + *trans*-resweratrol + wogonina.

■ **zestawienie projektów naukowo-badawczych:**

**G1.** „Optymalizacja produktywności nowego lnu i jego zastosowanie jako źródła surowcowego preparatów biomedycznych”, Program Badań Stosowanych, NCBiR, nr grantu: PBS1/A9/17/2012.

**S1.** Projekt promotorski „Badanie właściwości neuroprotekcyjnych i neuroregeneracyjnych związków naturalnych i syntetycznych na modelowe komórki neuronalne – PC12”, nr projektu: STM.D130.16.036.

**5.1.2. Aktywność naukowa – wykaz publikacji**

Poniżej przedstawiam zestawienie publikacji i monografii, o których jest mowa w pkt 5.1. niniejszego autoreferatu, będące rezultatem moich działań naukowych – z podziałem na publikacje bez wskaźnika IF, publikacje w czasopismach znajdujących się na liście JCR oraz monografie – wszystkie z punktacją MEiN (dawniej MNiSW). W zestawieniu tym zostały także uwzględnione zgłoszenia patentowe z moim udziałem.

■ **publikacje bez wskaźnika IF (brak na liście JCR):**

**PM1.** Tomasz Moszkowski, Michał Jaworek, **Benita Kostrzewa**<sup>1</sup>, Krzysztof Lalik, Maciej Darłak, Ievgenii Altyntsev, Roman Kustos. Flow analysis within mechanical heart valve - Medtronic Hall - and validation of results by numerical modeling, *Journal of Medical Informatics and Technologies*, 2011, vol. 17, s. 295-302

**PM2.** **Benita Kostrzewa**<sup>1</sup>, Arleta Staszuk. Komputerowe wspomaganie terapii logopedycznej, *Acta Bio-Optica et Informatica Medica, Inżynieria Biomedyczna*, 2013, vol. 19, nr 4, s. 176-180

**PM3.** **Benita Kostrzewa**<sup>1</sup>, Zbigniew Rybak. Rys historyczny, terażniejszość i przyszłość biomateriałów wykorzystywanych w sztucznych zastawkach serca, *Polimery w Medycynie*, 2013, vol. 43, nr 3, s. 183-189

**PM4.** **Benita Kostrzewa**<sup>1</sup>, Zbigniew Rybak. Sztuczne zastawki żyłne, *Polimery w Medycynie*, 2013, vol. 43, nr 3, s. 175-181

---

<sup>1</sup> aktualnie: **Benita Wiatrak**

**PM5. Benita Wiatrak**, Ewa Karuga-Kuźniewska, Arleta Staszuk, Justyna Gabryś, Ryszard Tadeusiewicz. Zakażenia układu naczyniowego - charakterystyka, czynniki ryzyka, metody zapobiegania i konsekwencje ekonomiczne, *Polimery w Medycynie*, 2016, vol. 46, nr 1, s. 59-69

**PM6.** Kornelia Gajek, **Benita Wiatrak**, Aleksandra Ślęzak, Marek Ussowicz. Strategie odżywcze komórek nowotworowych – przegląd wybranych typów nowotworów z uwzględnieniem zmian w poziomie i wzorze ekspresji transporterów glukozy, *Acta Bio-Optica et Informatica Medica, Inżynieria Biomedyczna*, 2017, vol. 23, nr 2, s. 133-146

**PM7. Benita Kostrzewa**<sup>1</sup>, Arleta Staszuk, Ryszard Tadeusiewicz, Ewa Karuga-Kuźniewska, Zbigniew Rybak. Nanotechnologia w biomedycynie, *Prace Naukowe Uniwersytetu Ekonomicznego We Wrocławiu*, 2015, nr 411, s. 59-86

**PM8. Benita Kostrzewa**<sup>1</sup>, Adam Rojek, Justyna Gabryś, Ewa Karuga-Kuźniewska, Arleta Staszuk, Zbigniew Rybak. Starcze zwyrodnienie plamki żółtej - choroba cywilizacyjna XXI wieku, *Acta Bio-Optica et Informatica Medica, Inżynieria Biomedyczna*, 2015, vol. 21, nr 2, s. 77-85

■ **publikacje w czasopismach znajdujących się na liście JCR:**

**P1.** Arleta Staszuk, **Benita Wiatrak**, Ryszard Tadeusiewicz, Ewa Karuga-Kuźniewska, Zbigniew Rybak. Telerehabilitation approach for patients with hand impairment, *Acta of Bioengineering and Biomechanics*, 2016, vol. 18, nr 4, s. 55-62

**P2.** Agnieszka Rusak, Ewa Karuga-Kuźniewska, **Benita Wiatrak**, Maria Szymonowicz, Mateusz Stolarski, Małgorzata Radwan-Oczko, Rafał J. Wigłusz, Paweł Pohl, Zbigniew Rybak. Venous insufficiency: differences in the content of trace elements. A preliminary report, *Advances in Clinical and Experimental Medicine*, 2018, vol. 27, nr 5, s. 695-701

**P3.** Aleksandra Redzicka, Łukasz Szczukowski, Andrzej Kochel, **Benita Wiatrak**, Katarzyna Gębczak, Żaneta Czyżnikowska. COX-1/COX-2 inhibition activities and molecular docking study of newly designed and synthesized pyrrolo[3,4-c]pyrrole Mannich bases, *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 2019, vol. 27, nr 17, s. 3918-3928

**P4.** Tomasz Gębarowski, Helena Moreira, Anna Szyjka, **Benita Wiatrak**, Wioletta Wojtasik, Anna Kulma, Jan Szopa, Kazimierz Gąsiorowski. Impact of fabrics from transgenic flax plant

on human dermal fibroblasts in vitro proliferation, *Acta Poloniae Pharmaceutica*, 2017, vol. 74, nr 2, s. 642-652

**P5.** Tomasz Gębarowski, Katarzyna Gębczak, **Benita Wiatrak**, Anna Kulma, Katarzyna Pelc, Tadeusz Czuj, Jan Szopa, Kazimierz Gąsiorowski. Flax oil from transgenic linum usitatissimum selectively inhibits in vitro proliferation of human cancer cell lines, *Acta Poloniae Pharmaceutica*, 2017, vol. 74, nr 2, s. 653-659

■ **monografie:**

**M1.** Małgorzata Gonsior, Roman Kustosz, Magdalena Kościelniak-Ziemniak, Michał Jaworek, **Benita Kostrzewa**<sup>1</sup>, Arleta Staszuk. Baza danych gromadzenia informacji o mechanicznym wspomaganiu serca, W: *Polskie protezy serca, opracowanie konstrukcji, badania kwalifikacyjne, przedkliniczne i kliniczne*, (red.) Roman Kustosz, Małgorzata Gonsior, Adam Jarosz, Zabrze 2013, Epigraf, s. 209-230

**M2.** **Benita Kostrzewa**<sup>1</sup>, Ewa Karuga-Kuźniewska, Zbigniew Rybak. Implanty w układzie krążenia, W: *Przegląd nowoczesnych technik i metod leczenia pacjenta*, (red.) Monika Olszówka, Kamil Maciąg, Lublin 2015, Fundacja na rzecz promocji nauki i rozwoju TYGIEL, s. 105-121

**M3.** **Benita Kostrzewa**<sup>1</sup>, Ewa Karuga-Kuźniewska, Justyna Gabryś, Zbigniew Rybak. Sposób biologicznej oceny wyrobów medycznych wg serii norm PN-EN ISO 10993, W: *Wybrane aspekty zarządzania jakością*, (red.) Marek Salerno-Kochan, Kraków 2015, Polskie Towarzystwo Towaroznawcze, s. 209-215

**M4.** **Benita Kostrzewa**<sup>1</sup>, Kornelia Gajek. Ocena materiałów in vitro i in vivo jako środek poprawy komfortu życia i zdrowia pacjentów, W: *Puzzel 2016 - V Wroclawska Konferencja Studentów Nauk Technicznych i Ścisłych*, (red.) Oskar Uchański, Wrocław 2016, Oskar Uchański, s. 141-148

■ **zgłoszenia patentowe złożone w Urzędzie Patentowym RP:**

**R1.** Roman Szafran, Kazimierz Gąsiorowski, Katarzyna Gębczak, **Benita Wiatrak**; Urządzenie mikrofluidalne do prowadzenia hodowli komórek w gradiencie substancji bioaktywnej, zgłoszenie nr P.419754, 2016 (w 2020 r. otrzymany patent nr Pat.237365).

**R2.** Roman Szafran, Kazimierz Gąsiorowski, **Benita Wiatrak**; Sposób generowania stabilnego, przeciwbieżnego gradientu stężenia dwóch substancji aktywnych w mikrosystemach do prowadzenia hodowli komórek, zgłoszenie nr P.419809, 2016.

**R3.** Roman Szafran, Kazimierz Gąsiorowski, Katarzyna Gębczak, **Benita Wiatrak**; Sposób wytwarzania stabilnego gradientu stężenia substancji aktywnej w mikrosystemach do prowadzenia hodowli komórek, zgłoszenie nr P.419813, 2016.

**R4.** Roman Szafran, Kazimierz Gąsiorowski, **Benita Wiatrak**; Sposób generowania dynamicznie zmiennego gradientu stężenia substancji bioaktywnej w mikrosystemach do prowadzenia hodowli komórek, zgłoszenie nr P.419814, 2016.

**R5.** Roman Szafran, Kazimierz Gąsiorowski, **Benita Wiatrak**; Magnetyczne urządzenie mikrofluidalne do szybkich badań przesiewowych oraz sposób prowadzenia badań w magnetycznym urządzeniu mikrofluidalnym, zgłoszenie nr P.429857, 2019.

■ **miedzynarodowe zgłoszenie patentowe PCT:**

**RM1.** Roman Szafran, Kazimierz Gąsiorowski, Katarzyna Gębczak, **Benita Wiatrak**; Microfluidic device for cell culture in gradient of bioactive substance, zgłoszenie nr WO 2018/106132 A1, PCT/PL2017/000122, 2018 (rozszerzenie zgłoszenia nr P.419754).

## **5.2. Osiągnięcia naukowo-badawcze po uzyskaniu stopnia naukowego doktora**

### **5.2.1. Aktywność naukowa realizowana poza jednostką macierzystą, w tym na więcej niż jednej uczelni**

■ **Współpraca międzynarodowa**

**W1.** Współpraca ze Spinal Repair Unit, Department of Brain Repair and Rehabilitation, **University College London (UCL) Institute of Neurology** (dr Daqing Li, prof. Ying Li) wraz z Katedrą Neurochirurgii, Wydział Lekarski Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu (dr Wojciech Fortuna; dr hab. Paweł Tabakow, prof. UMW) przy zastosowaniu komórek izolowanych z opuszki węchowej do regeneracji uszkodzenia rdzenia kręgowego. Instytut Neurologii UCL Queen Square jest światowym liderem w dziedzinie neurologii.

Spinal Repair Unit, którego kierownikiem naukowym jest prof. Ying Li, zajmuje się wykorzystywaniem technik chirurgicznych do korygowania problemów neurologicznych

i opracowywaniem nowych sposobów naprawy urazów kręgosłupa. Realizuje, finansowany przez brytyjski SCF i NSIF, projekt badawczy „Naprawa uszkodzenia rdzenia kręgowego poprzez przeszczep komórek węchowych”. W ramach współpracy ze Spinal Repair Unit byłam w roku 2019 z dr. Wojciechem Fortuną w Londynie, gdzie omówiliśmy temat wytwarzania komórek glejowych do transplantacji i opracowaliśmy plan na dalszą współpracę. Ponadto uczestniczyłam w spotkaniach naukowych podczas odwiedzin dr. Daqing Li i prof. Ying Li we Wrocławiu w roku 2021. Efektem tych obu wizyt było zaprojektowanie badań *in vitro* a następnie przeprowadzenie ich w celu oceny i wyboru odczynników posiadających certyfikaty GMP (takie certyfikaty są niezbędne do wykorzystania danego odczynnika przy produkcji produktów zaawansowanej terapii komórkowej ATMP u ludzi). Wyniki zostały opublikowane w czasopiśmie *In Vivo* [P6]. Dodatkowo z dr. W. Fortuną przebadaliśmy potencjalne wykorzystanie komercyjnie dostępnej macierzy międzykomórkowej – CorMatrix jako biomateriału użytecznego w neurobiologii [P14].

**W2.** Współpraca z Department of Psychology, College of Arts & Sciences, American University of Iraq, Baghdad (dr Kamila Al Noaimy)

W ramach współpracy przygotowujemy zestawienie technik biologicznych i testów psychologicznych pomagających wykryć wczesne oznaki demencji. Powszechnie wiadomo, że stosowany i zalecany test MMSE jest często wykonywany kiedy pacjent nie jest w stanie odpowiedzieć na pytania i badanie to jest bezużyteczne, a próba jego przeprowadzenia przez psychologów kończy się tylko adnotacją o braku możliwości przeprowadzenia badań ze względu na zaawansowany postęp procesów neurodegeneracyjnych. Celem współpracy jest opracowanie i walidacja testu RBANS (ang. *The Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status*), wykorzystywanego dotychczas głównie do diagnozowania schizofrenii, oraz skali klinicznej oceny stopnia otępienia (CDR – ang. *Clinical Dementia Rating*) do zastosowania w diagnostyce demencji w Polsce i Iraku.

#### ■ Współpraca krajowa

**WK1.** Współpraca z dr. Romanem Szafranem z Zakładu Inżynierii Chemicznej na Wydziale Chemicznym **Politechniki Wrocławskiej**.

Po obronie doktoratu kontynuuję współpracę z dr. inż. Romanem Szafranem, której efekty zostały opublikowane w [P7 i P8]. Prace dotyczą procedury wytwarzania gradientu stężeń w opracowanych czipach oraz porównania działania proapoptycznego cytostatyku –



doksorubicyny w hodowli komórek raka jelita grubego w czipie i tradycyjnej hodowli komórkowej. W 2020 r. Urząd Patentowy RP udzielił ochrony patentowej na wynalazek „Urządzenie mikrofluidalne do prowadzenia hodowli komórek w gradiencie substancji bioaktywnej” [RP1]. Rozszerzyliśmy także jedno z wcześniejszych zgłoszeń o ochronę międzynarodową [RM2]. Ostatnio opracowany został przez nas także czip do prowadzenia kohodowli komórek neuronalnych i mikrogleju, który będzie testowany w laboratorium hodowli komórkowej.

**WK2.** Współpraca z Instytutem Niskich Temperatur i Badań Strukturalnych im. Włodzimierza Trzebiatowskiego **Polskiej Akademii Nauk**, Oddział Fizykochemii Biomedycznej (dr Paulina Sobierajska; prof. dr hab. Rafał Wigłusz).

W ramach tej współpracy zajmuję się oceną biologiczną (biozgodności i bioaktywności) materiałów opartych na hydroksyapatycie. Dotychczas została opublikowana z moim udziałem praca o potencjalnym działaniu nanohydroksyapatytu domieszkowanego litem i europem w neuroregeneracji nerwów uszkodzonych mechanicznie [P9].

**WK3.** Współpraca z Zakładem Biogeochemii i Mikrobiologii Środowiskowej **Uniwersytetu Przyrodniczego we Wrocławiu** (dr inż. Elżbieta Gębarowska).

W ramach współpracy z dr inż. Elżbietą Gębarowską został opublikowany z moim udziałem artykuł na temat aktywności przeciwbakteryjnej i przeciwnowotworowej *Solanum nigrum L.* [P10]. Badania oceniające aktywność przeciwnowotworową przeprowadzono z wykorzystaniem linii komórkowych pochodzenia nowotworowego.

**WK4.** Współpraca z Katedrą Biostruktury i Fizjologii Zwierząt **Uniwersytetu Przyrodniczego we Wrocławiu** (prof. dr hab. Maciej Janeczek; dr hab. Piotr Kuropka, prof. UPWr; dr Tomasz Gębarowski; dr Małgorzata Tarnowska; mgr inż. Paulina Jawień).

W ramach współpracy badaliśmy włókna i tkaniny lniane w hodowlach komórkowych w ramach kontynuacji grantu [G1]. Badania te pozwoliły porównać trzy włókna lnu modyfikowane genetycznie (GMO) w porównaniu do włókna lnu tradycyjnego – Nike w kontekście potencjalnego zastosowania w gojeniu się ran. Na podstawie wyników powstały trzy prace [P11–P13].

Aktualnie prowadzimy badania nad oceną aktywności przeciwnowotworowej żagwiowców (*Polyporus P.*). Badamy skład pniarków brzożowych (*Fomitopsis betulina*)

pozyskanych z różnych regionów Polski. Jednocześnie prowadzimy ocenę aktywności biologicznej ekstraktów z pozyskanych grzybów w badaniach *in vitro* w hodowlach komórkowych jak również na organizmach modelowych tj. zarodkach jaja kurzego.

**WK5.** Ośrodek Badawczo-Naukowo-Dydaktyczny Chorób Otepiennych im. ks. Kardynała Henryka Gulbinowicza w Ścinawie (mgr Irmina Wągrowaska-Kaster)

W ramach współpracy wraz z Department of Community Health and Nursing, Cihan University, Erbil, Iraq przygotowujemy zestawienie technik biologicznych i testów psychologicznych pomagających wykryć wczesne oznaki demencji. Celem współpracy jest opracowanie i walidacja testu RBANS oraz skali klinicznej oceny stopnia do zastosowania w diagnostyce demencji w Polsce i Iraku.

■ **Współpraca wewnątrzuczelniana**

**WU1.** Współpraca z **Katedrą Morfologii i Embriologii Człowieka, Zakład Histologii i Embriologii** Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu (dr inż. Agnieszka Rusak; mgr inż. Monika Mrozowska).

Współpracę tę rozpoczęłam jeszcze przed uzyskaniem stopnia doktora i nadal ją kontynuuję. Aktualnie, w ramach prowadzonych wspólnie badań, staramy się oceniać biogodność materiałów o potencjalnym zastosowaniu w medycynie. Dotychczas została opublikowana jedna wspólna praca na temat potencjalnego zastosowania naturalnie uformowanych szkieletów chitynowych wyizolowanych z gąbki morskiej *Aplysina fistularis* w biomedycynie [P15]. W niniejszej pracy odpowiadałam za przeprowadzenie badań ocenianego materiału w kontakcie z komórkami neuronopodobnymi.

**WU2.** Współpraca z **Katedrą i Zakładem Chemii Leków** Wydziału Farmaceutycznego Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu (dr hab. Piotr Świątek, prof. UMW; dr Dominika Szkatuła; dr Aleksandra Redzicka; dr Berenika Szczęśniak-Sięga; dr Łukasz Szczukowski; dr Jadwiga Maniewska; mgr Teresa Glomb).

W ramach podziału zadań wykonywanych przez ww. zespół przeprowadzam badania aktywności biologicznej nowosyntetyzowanych związków – przede wszystkim aktywności przeciwpalnej, ale również przeciwnowotworowej w modelach *in vitro* [P16–P26].

**WU3.** Współpraca z **Katedrą i Zakładem Chemii Nieorganicznej** (obecnie **Katedra i Zakład Podstawowych Nauk Chemicznych**) Wydziału Farmaceutycznego Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu (dr hab. Żaneta Czyżnikowska; dr inż. Aleksandra Marciniak; dr Aleksandra Kotynia; dr Edward Krzyżak).

Współpraca ta zaowocowała wzbogaceniem badań biologicznych *in vitro* o badania *in silico* i modelowanie molekularne, których efekty są widoczne w publikacjach [P27, P28]. Jednocześnie dzięki współpracy tej, oprócz badań *in silico* i modelowania molekularnego, wzbogacono analizy o badania laboratoryjne z zakresu chemii nieorganicznej – oddziaływania związków z BSA. Dodatkowo dr Edward Krzyżak przeprowadza analizy pozwalające ocenić prawdopodobieństwo przenikania badanych związków przez barierę krew–mózg [H5, P24]. Dr Aleksandra Kotynia pozyskała również finansowanie projektu, w którym jestem wykonawcą [S4], na badanie antyoksydacyjnych właściwości związków koordynacyjnych, pochodnych peptydów z rodziny odilorhabdins, i ich oddziaływania z białkami.

**WU4.** Współpraca z **Katedrą i Zakładem Chemii Organicznej i Technologii Leków** Wydziału Farmaceutycznego Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu (dr hab. Marcin Mączyński, prof. UMW; dr Beata Tylińska).

W ramach podziału zadań w prowadzonych przez ww. zespół badaniach jestem odpowiedzialna za ocenę *in vitro* działania przeciwnowotworowego nowosyntetyzowanych pochodnych oksazolo[5,4-*d*]pirymidyny oraz pirydokarbazoli [P29–P35].

**WU5.** Współpraca z **Katedrą i Zakładem Bromatologii i Dietetyki** (obecnie **Katedra i Zakład Dietetyki i Bromatologii**) Wydziału Farmaceutycznego Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu (dr Magdalena Grajzer, dr hab. Anna Prescha).

Moim zadaniem jest ocena aktywności biologicznej w modelach *in vitro* olejów tłoczonych na zimno i nadkrytycznie w kontekście działania chemoprewencyjnego, przeciwzapalnego oraz regeneracyjnego w gojeniu ran. Dotychczas zostały opublikowane dwie prace [P36, P37] na temat wykorzystania olejów z róży i maliny, których jestem współautorem. Dwie kolejne prace dotyczące olejów z granatu, czarnej porzeczki oraz opuncji są w przygotowaniu. W roku 2021 dr Magdalena Grajzer pozyskała finansowanie projektu obejmującego badanie działania przeciwzapalnego olejów z poziomki [S2], w którym jestem współwykonawcą. Jestem odpowiedzialna za ocenę potencjalnego działania przeciwzapalnego w hodowlach komórkowych.

**WU6.** Współpraca z **Katedrą Biologii i Biotechnologii Farmaceutycznej, Zakład Biotechnologii Farmaceutycznej** Wydziału Farmaceutycznego Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu (dr hab. Sylwia Zielińska, prof. UMW).

Jestem wykonawcą w kierowanym przez dr hab. Sylwię Zielińską, prof. UMW, projekcie, którego celem jest opracowanie metodyki pozyskiwania biotechnologicznych produktów leczniczych skutecznych w terapiach schorzeń o podłożu zapalnym z roślin gatunku *Basella alba* f. *rubra* wysokoproduktywnego w betalainy z grupy gomfrenin [S3]. W ramach tego projektu współwykonuję badania aktywności przeciwzapalnej pozyskanych mieszanin związków na modelach *in vitro*.

**WU7.** Współpraca z **Katedrą i Zakładem Toksykologii** Wydziału Farmaceutycznego Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu (dr Adriana Kubis-Kubiak).

Współpraca ta pozwala mi rozwijać doświadczenie w badaniach *in vitro* choroby Alzheimera. Poszukiwany jest związek między cukrzycą typu II a chorobą Alzheimera oraz biomarkery do szybkiej diagnostyki choroby Alzheimera. Dotychczas opublikowano 3 publikacje, w których jestem współautorką [P38–P40]. Jednocześnie rozpoczęliśmy realizację projektu na temat procesów neurozapalenia i demielizacyjnych w modelach *in vitro* i *in vivo* w ramach otrzymanego finansowania [S5].

**WU8.** Współpraca z **Kliniką i Katedrą Gastroenterologii i Hepatologii** Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu.

W ramach współpracy z dr hab. Dorotą Waśko-Czopnik i dr Joanną Sarbinowską zostały opublikowane 4 artykuły na temat eozynofilowego zapalenia przełyku [P41–P44]. W niniejszej współpracy zajmuję się głównie opracowywaniem statystycznym pozyskanych przez lekarki danych klinicznych.

### **5.2.2. Udział w projektach naukowo-badawczych po uzyskaniu stopnia naukowego doktora**

Po uzyskaniu stopnia naukowego doktora uczestniczyłam w kilku projektach naukowo-badawczych finansowanych ze środków Ministerstwa Edukacji i Nauki, Europejskiego Funduszu Rozwoju Regionalnego, Narodowego Centrum Nauki oraz ze środków własnych Uniwersytetu Medycznego.

Poniżej przedstawiam zestawienie oraz krótki opis projektów naukowo-badawczych, w których uczestniczyłam i/lub uczestniczę.

■ **projekty naukowo-badawcze:**

**G2.** Wykonawca zadań w projekcie pn. „Opracowanie metody pozyskiwania i izolacji mezenchymatycznych komórek zrębu (MSCs) z zębów na potrzeby regeneracji ubytków kostnych w stomatologii” realizowanych w ramach Poddziałania 4.1.1 Programu Operacyjnego Inteligentny Rozwój 2014-2020 współfinansowanego ze środków Europejskiego Funduszu Rozwoju Regionalnego, nr projektu POIR.04.01.01-00-0006/19.

W ramach ww. grantu odpowiedzialna byłam za sprawdzenie różnych metod modyfikacji powierzchni hodowlanych do prowadzenia izolowanych z miazgi zębowej komórek MSCs.

**G3.** Wykonawca zadań w projekcie finansowanym przez Narodowe Centrum Nauki pn. *“Studies on the use of olfactory glial cells in the treatment of complete spinal cord injury in humans”* – nr projektu 2012/06/M/NZ4/00138.

W ramach tego projektu były prowadzone badania w zakresie opracowania metody izolacji i wykorzystania komórek glejowych z opuszki węchowej do zastosowania w produkcji zaawansowanej terapii komórkowej wyjątku szpitalnego (ATMP-HE) do regeneracji uszkodzeń rdzenia kręgowego. Grant ten był realizowany we współpracy z zespołem ze Spinal Repair Unit, Department of Brain Repair and Rehabilitation, UCL Institute of Neurology, Londyn (dr Daqing Li, prof. Ying Li). W ramach tego grantu zostały opublikowane dwie prace [P1 i P2].

**G4.** Wykonawca zadań w projekcie pn. „Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu jako Regionalny Ośrodek Doskonałości w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu” realizowanym w ramach środków przyznanych przez Ministerstwo Edukacji i Nauki w programie „Regionalna Inicjatywa Doskonałości” (RID) – nr umowy 016/RID/2018/19.

Projekt ma przyczynić się do rozwoju badań naukowych i prac rozwojowych na Uniwersytecie Medycznym we Wrocławiu – podniesienia poziomu prowadzonych badań oraz zwiększenia ich znaczenia w środowisku międzynarodowym i wpływu na funkcjonowanie otoczenia społeczno-gospodarczego. Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu, w celu osiągnięcia dobrego wyniku podczas procesu ewaluacji działalności naukowej, planuje m.in. zwiększenie

liczby publikacji w międzynarodowych czasopismach z IF. Spośród prac opublikowanych w ramach niniejszego projektu, jestem współautorem 10 prac oryginalnych.

**S2.** Wykonawca zadań w projekcie pn. „Bioaktywność oleju z poziomki (*Fragaria vesca* L.) tłoczonego na zimno i ekstrahowanego nadkrytycznym dwutlenkiem węgla” – projekt nr SUBK.D040.22.030 finansowany z subwencji przyznanej Uniwersytetowi Medycznemu we Wrocławiu.

Olej z poziomki jest bogatym źródłem wielonienasyconych kwasów tłuszczowych oraz tokoferoli, karotenoidów i steroli. Wspomniane substancje bioaktywne mają zdolność do neutralizacji wolnych rodników. Służą do ochrony organizmu przed procesami nowotworowymi oraz starzeniem. Sterole roślinne z kolei są znane ze swoich właściwości obniżających stężenie cholesterolu. Uważa się, że wykazują one właściwości przeciwzapalne, przeciwbakteryjne, przeciwwrzodowe i przeciwnowotworowe. Kolejnym ważnym krokiem w poznaniu wartości terapeutycznej oleju z poziomki jest ocena aktywności biologicznej poprzez badania na liniach komórkowych. Wspólnie z dr Grajzer oceniamy cytotoksyczność, działanie przeciwzapalne i biodostępność komórkową olejów i ich frakcji w układach *in vitro*.

**S3.** Wykonawca zadań w ramach projektu pn. „Shades of deep purple under blue light – gomfreniny pozyskiwane biotechnologicznie z kultur komórkowych i tkankowych jako biofarmaceutyki o działaniu przeciwzapalnym” – projekt nr SUBK.D030.22.052 finansowany z subwencji przyznanej Uniwersytetowi Medycznemu we Wrocławiu.

Założeniem projektu było zbadanie naturalnych związków bioaktywnych o charakterze betalain, które mogłyby być alternatywą dla niesteroidowych leków przeciwzapalnych. Celem projektu jest opracowanie metodyki pozyskiwania biotechnologicznych produktów leczniczych z roślin gatunku *Basella alba* f. *rubra* bogatych w betalainy z grupy gomfrenin oraz późniejsza ocena ich potencjalnego działania przeciwzapalnego w modelach *in vitro*.

**S4.** Wykonawca zadań w ramach projektu pn. „Antyoksydacyjne właściwości związków koordynacyjnych, pochodnych peptydów z rodziny odilorhabdins i ich oddziaływanie z białkami” – projekt nr SUBK.D080.22.062 finansowany z subwencji przyznanej Uniwersytetowi Medycznemu we Wrocławiu.

Założeniem projektu była ocena aktywności antyoksydacyjnej oraz oddziaływania z białkami pochodnych peptydów z rodziny odilorhabdins (w tym w kompleksach z metalami). Badania przeprowadzono w modelu zapalenia w hodowlach komórek *in vitro*.

**S5.** Wykonawca zadań w ramach projektu pn. „Analiza procesów neurozapalnych i demielinizacyjnych w badaniach *in vitro* oraz *in vivo*” – projekt nr SUBK.D150.22.027 finansowany z subwencji przyznanej Uniwersytetowi Medycznemu we Wrocławiu.

Głównym celem projektu jest ocena wpływu stresu oksydacyjnego indukowanego ksenobiotykami na zaburzenia zapalne oraz demielinizacyjne, obserwowane m.in. w przebiegu stwardnienia rozsianego. Dodatkowym celem jest opracowanie i optymalizacja szybkiej, prostej i efektywnej metody izolacji i hodowli komórek neuronalnych i astrocytarnych uzyskanych z zamrożonego materiału odzwierzęcego.

### **5.2.3. Aktywność naukowa – wykaz publikacji**

Poniżej przedstawiam zestawienie publikacji i monografii, o których jest mowa w pkt 5.2. niniejszego autoreferatu, będące rezultatem moich działań naukowych. Są to publikacje, które nie wchodzą w skład cyklu prac zgłoszonego do postępowania habilitacyjnego. W zestawieniu tym zostały także uwzględnione zgłoszenia patentowe z moim udziałem.

#### ■ publikacje bez wskaźnika IF (brak na liście JCR):

**PM9.** Karolina Tądel, **Benita Wiatrak**, Dorota Bodetko, Ewa Barg. Metformin and proliferation of cancer cell lines, *Pediatric Endocrinology, Diabetes and Metabolism*, 2020, vol. 26, nr 4, s. 159-166

#### ■ publikacje w czasopismach znajdujących się na liście JCR i powstałe w ramach współpracy z uczelniami zagranicznymi:

**P6.** Wojciech Fortuna, **Benita Wiatrak**, Paulina Jawień, Adriana Kubis-Kubiak, Ying Li, Daqing Li, Paweł Tabakow. Three-dimensional collagen scaffolds in cultures of olfactory ensheathing cells used for severed spinal cord regeneration, *In Vivo*, 2022, vol. 36, nr 5, s. 2032-2041

■ publikacje w czasopismach znajdujących się na liście JCR i powstałe w ramach współpracy z innymi uczelniami/instytutami krajowymi:

**P7.** Roman G. Szafran, Kazimierz Gąsiorowski, **Benita Wiatrak**. Colorectal adenocarcinoma cell culture in a microfluidically controlled environment with a static molecular gradient of polyphenol, *Molecules*, 2021, vol. 26, nr 11, art.3215 [16 s.]

**P8.** Roman G. Szafran, Kazimierz Gąsiorowski, **Benita Wiatrak**. Analysis of static molecular gradients in a high-throughput drug screening microfluidic assay, *Molecules*, 2021, vol. 26, nr 21, art.6385 [17 s.]

**P9.** **Benita Wiatrak**, Paulina Sobierajska, Marta Szandruk-Bender, Paulina Jawień, Maciej Janeczek, Maciej Dobrzyński, Patrycja Pistor, Adam Szeląg, Rafał J. Wigłusz. Nanohydroxyapatite as a biomaterial for peripheral nerve regeneration after mechanical damage – in vitro study, *International Journal of Molecular Sciences*, 2021, vol. 22, nr 9, art.4454 [16 s.]

**P10.** Elżbieta Gębarowska, Jacek Łyczko, Karolina Rdzanek, **Benita Wiatrak**, Elżbieta Płaskowska, Hanna Gołębiowska, Amadeusz Kuźniarski, Tomasz Gębarowski. Evaluation of antimicrobial and chemopreventive properties and phytochemical analysis of *Solanum nigrum* L. aerial parts and root extracts, *Applied Sciences-Basel*, 2022, vol. 12, nr 14, art.6845 [19 s.]

**P11.** Tomasz Gębarowski, Izabela Jęskowiak, Maciej Janeczek, Magdalena Żuk, Agnieszka Dobosz, **Benita Wiatrak**. The technological process of obtaining new linen dressings did not cause the loss of their wound-healing properties, *Materials*, 2021, vol. 14, nr 24, art.7736 [14 s.]

**P12.** Tomasz Gębarowski, **Benita Wiatrak**, Maciej Janeczek, Magdalena Żuk, Patrycja Pistor, Kazimierz Gąsiorowski. Were our ancestors right in using flax dressings? Research on the properties of flax fibre and its usefulness in wound healing, *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2020, vol. 2020, art.1682317 [10 s.]

**P13.** Tomasz Gębarowski, Izabela Jęskowiak, **Benita Wiatrak**. Investigation of the properties of linen fibers and dressings, *International Journal of Molecular Sciences*, 2022, vol. 23, nr 18, art.10480 [22 s.]



■ publikacje w czasopismach znajdujących się na liście JCR i powstałe w ramach współpracy z innymi jednostkami organizacyjnymi Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu:

**P14.** Katarzyna Gębczak, **Benita Wiatrak**, Wojciech Fortuna. Evaluation of PC12 cells' proliferation, adhesion and migration with the use of an extracellular matrix (CorMatrix) for application in neural tissue engineering, *Materials*, 2021, vol. 14, nr 14, art.3858 [14 s.]

**P15.** Tomasz Machałowski, Agnieszka Rusak, **Benita Wiatrak**, Katarzyna Haczekiewicz-Leśniak, Aneta Popiel, Jakub Jaroszewicz, Andrzej Żak, Marzenna Podhorska-Okołów, Teofil Jesionowski. Naturally formed chitinous skeleton isolated from the marine demosponge *Aplysina fistularis* as a 3D scaffold for tissue engineering, *Materials*, 2021, vol. 14, nr 11, art.2992 [21 s.]

**P16.** Łukasz Szczukowski, Aleksandra Redzicka, **Benita Wiatrak**, Edward Krzyżak, Aleksandra Marciniak, Katarzyna Gębczak, Tomasz Gębarowski, Piotr Świątek. Design, synthesis, biological evaluation and in silico studies of novel pyrrolo[3,4-d]pyridazinone derivatives with promising anti-inflammatory and antioxidant activity, *Bioorganic Chemistry*, 2020, vol. 102, art.104035 [20 s.]

**P17.** Karolina Wakulik, **Benita Wiatrak**, Łukasz Szczukowski, Dorota Bodetko, Marta Szandruk-Bender, Agnieszka Dobosz, Piotr Świątek, Kazimierz Gąsiorowski. Effect of novel pyrrolo[3,4-d]pyridazinone derivatives on lipopolysaccharide-induced neuroinflammation, *International Journal of Molecular Sciences*, 2020, vol. 21, nr 7, art.2575 [16 s.]

**P18.** Teresa Glomb, **Benita Wiatrak**, Katarzyna Gębczak, Tomasz Gębarowski, Dorota Bodetko, Żaneta Czyżnikowska, Piotr Świątek. New 1,3,4-oxadiazole derivatives of pyridothiazine-1,1-dioxide with anti-inflammatory activity, *International Journal of Molecular Sciences*, 2020, vol. 21, nr 23, art.9122 [22 s.]

**P19.** Łukasz Szczukowski, Edward Krzyżak, Adrianna Zborowska, Patrycja Zająć, Katarzyna Potyrak, Krzysztof Peregrym, **Benita Wiatrak**, Aleksandra Marciniak, Piotr Świątek. Design, synthesis and comprehensive investigations of pyrrolo[3,4-d]pyridazinone-based 1,3,4-oxadiazole as new class of selective COX-2 inhibitors, *International Journal of Molecular Sciences*, 2020, vol. 21, nr 24, art.9623 [23 s.]

**P20.** Aleksandra Redzicka, Żaneta Czyżnikowska, **Benita Wiatrak**, Katarzyna Gębczak, Andrzej Kochel. Design and synthesis of N-substituted 3,4-pyrroledicarboximides as potential anti-inflammatory agents, *International Journal of Molecular Sciences*, 2021, vol. 22, nr 3, art.1410 [22 s.]

**P21.** Dominika Szkatuła, Edward Krzyżak, Paulina Stanowska, Magdalena Duda, **Benita Wiatrak**. A new N-substituted 1H-isoindole-1,3(2H)-dione derivative - synthesis, structure and affinity for cyclooxygenase based on In vitro studies and molecular docking, *International Journal of Molecular Sciences*, 2021, vol. 22, nr 14, art.7678 [21 s.]

**P22.** Jadwiga Maniewska, **Benita Wiatrak**, Żaneta Czyżnikowska, Berenika M. Szczęśniak-Sięga. Synthesis of new tricyclic 1,2-thiazine derivatives with anti-inflammatory activity, *International Journal of Molecular Sciences*, 2021, vol. 22, nr 15, art.7818 [19 s.]

**P23.** Krzysztof Peregrym, Łukasz Szczukowski, **Benita Wiatrak**, Katarzyna Potyrak, Żaneta Czyżnikowska, Piotr Świątek. In vitro and in silico evaluation of new 1,3,4-oxadiazole derivatives of pyrrolo[3,4-d]pyridazinone as promising cyclooxygenase inhibitors, *International Journal of Molecular Sciences*, 2021, vol. 22, nr 17, art.9130 [21 s.]

**P24.** Katarzyna Potyrak, **Benita Wiatrak**, Edward Krzyżak, Łukasz Szczukowski, Piotr Świątek, Adam Szelaąg. Effect of pyrrolo[3,4-d]pyridazinone derivatives in neuroinflammation induced by preincubation with lipopolysaccharide or coculturing with microglia-like cells, *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 2021, vol. 141, art.111878 [11 s.]

**P25.** Łukasz Szczukowski, Edward Krzyżak, **Benita Wiatrak**, Paulina Jawień, Aleksandra Marciniak, Aleksandra Kotynia, Piotr Świątek. New N-substituted-1,2,4-triazole derivatives of pyrrolo[3,4-d]pyridazinone with significant anti-Inflammatory activity - design, synthesis and complementary in vitro, computational and spectroscopic studies, *International Journal of Molecular Sciences*, 2021, vol. 22, nr 20, art.11235 [37 s.]

**P26.** Berenika M. Szczęśniak-Sięga, **Benita Wiatrak**, Żaneta Czyżnikowska, Jan Janczak, Rafał J. Wiglusz, Jadwiga Maniewska. Synthesis and biological evaluation as well as in silico studies of arylpiperazine-1,2-benzothiazine derivatives as novel anti-inflammatory agents, *Bioorganic Chemistry*, 2021, vol. 106, art.104476 [15 s.]

**P27.** Edward Krzyżak, Dominika Szkatuła, **Benita Wiatrak**, Tomasz Gębarowski, Aleksandra Marciniak. Synthesis, cyclooxygenases inhibition activities and interactions with BSA of

N-substituted 1H-pyrrolo[3,4-c]pyridine-1,3(2H)-diones derivatives, *Molecules*, 2020, vol. 25, nr 12, art.2934 [22 s.]

**P28.** Aleksandra Kotynia, **Benita Wiatrak**, Wojciech Kamysz, Damian Neubauer, Paulina Jawień, Aleksandra Marciniak. Cationic peptides and their Cu(II) and Ni(II) complexes: coordination and biological characteristics, *International Journal of Molecular Sciences*, 2021, vol. 22, nr 21, art.12028 [25 s.]

**P29.** Beata Tylińska, **Benita Wiatrak**. Bioactive olivacine derivatives – potential application in cancer therapy, *Biology*, 2021, vol. 10, nr 6, art.564 [15 s.]

**P30.** Tomasz Gębarowski, **Benita Wiatrak**, Katarzyna Gębczak, Beata Tylińska, Kazimierz Gąsiorowski. Effect of new olivacine derivatives on p53 protein level, *Pharmacological Reports*, 2020, vol. 72, nr 1, s. 214-224

**P31.** Janusz Piasny, **Benita Wiatrak**, Agnieszka Dobosz, Beata Tylińska, Tomasz Gębarowski. Antitumor activity of new olivacine derivatives, *Molecules*, 2020, vol. 25, nr 11, art.2512 [12 s.]

**P32.** Beata Tylińska, **Benita Wiatrak**, Żaneta Czyżnikowska, Aneta Cieśla-Niechwiadowicz, Elżbieta Gębarowska, Anna Janicka-Kłós. Novel pyrimidine derivatives as potential anticancer agents: synthesis, biological evaluation and molecular docking study, *International Journal of Molecular Sciences*, 2021, vol. 22, nr 8, art.3825 [17 s.]

**P33.** Izabela Jęskowiak, **Benita Wiatrak**, Adam Szelaż, Marcin Mączyński. Preclinical study of immunological isoxazole derivatives as a potential support for melanoma chemotherapy, *International Journal of Molecular Sciences*, 2021, vol. 22, nr 20, art.10920 [12 s.]

**P34.** **Benita Wiatrak**, Tomasz Gębarowski, Eddie Czwojdzński, Kazimierz Gąsiorowski, Beata Tylińska. Lysosomal exocytosis of olivacine on the way to explain drug resistance in cancer cells, *International Journal of Molecular Sciences*, 2022, vol. 23, nr 11, art.6119 [13 s.]

**P35.** Aleksandra Sochacka-Ćwikła, Marcin Mączyński, Żaneta Czyżnikowska, **Benita Wiatrak**, Izabela Jęskowiak, Albert Czernski, Andrzej Regiec. New oxazolo[5,4-d]pyrimidines as potential anticancer agents: their design, synthesis, and in vitro biological activity research, *International Journal of Molecular Sciences*, 2022, vol. 23, nr 19, art.11694 [31 s.]

**P36.** Magdalena Grajzer, **Benita Wiatrak**, Tomasz Gębarowski, Adam Matkowski, Halina Grajeta, Edward Rój, Anna Kulma, Anna Prescha. Chemistry, oxidative stability and bioactivity of oil extracted from *Rosa rugosa* (Thunb.) seeds by supercritical carbon dioxide, *Food Chemistry*, 2021, vol. 335, art.127649 [9 s.]

**P37.** Magdalena Grajzer, **Benita Wiatrak**, Tomasz Gębarowski, Aleksandra Boba, Edward Rój, Daiva Gorczyca, Anna Prescha. Bioactive compounds of raspberry oil emulsions induced oxidative stress via stimulating the accumulation of reactive oxygen species and NO in cancer cells, *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2021, vol. 2021, art.5561672 [16 s.]

**P38.** **Benita Wiatrak**, Adriana Kubis-Kubiak, Agnieszka Piwowar, Ewa Barg. PC12 cell line: cell types, coating of culture vessels, differentiation and other culture conditions, *Cells*, 2020, vol. 9, nr 4, art.958 [15 s.]

**P39.** Adriana Kubis-Kubiak, **Benita Wiatrak**, Agnieszka Piwowar. The impact of high glucose or insulin exposure on S100B protein levels, oxidative and nitrosative stress and DNA damage in neuron-like cells, *International Journal of Molecular Sciences*, 2021, vol. 22, nr 11, art.5526 [17 s.]

**P40.** Adriana Kubis-Kubiak, **Benita Wiatrak**, Agnieszka Piwowar. Hyper-glycemia and insulinemia induce morphological changes and modulate secretion of S100B, S100A8, amyloid  $\beta$  1–40 and amyloid  $\beta$  1–42, in a model of human dopaminergic neurons, *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 2022, vol. 156, art.113869 [16 s.]

**P41.** Joanna Sarbinowska, **Benita Wiatrak**, Dorota Waśko-Czopnik. Association between Schatzki ring and eosinophilic esophagitis: a systematic review and meta-analysis, *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*, 2021, vol. 33, nr 9, s. 1167-1173

**P42.** Joanna Sarbinowska, **Benita Wiatrak**, Dorota Waśko-Czopnik. Association of eosinophil-mediated inflammatory biomarkers with the presence of the Schatzki ring, *Advances in Medical Sciences*, 2021, vol. 66, nr 1, s. 279-283

**P43.** Joanna Sarbinowska, **Benita Wiatrak**, Dorota Waśko-Czopnik. Esophageal motility disorders in the natural history of acid-dependent causes of dysphagia and their influence on patients' quality of life – a prospective cohort study, *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 2021, vol. 18, nr 21, art.11138 [12 s.]

**P44.** Joanna Sarbinowska, **Benita Wiatrak**, Dorota Waśko-Czopnik. Searching for noninvasive predictors of the diagnosis and monitoring of eosinophilic esophagitis – the importance of biomarkers of the inflammatory reaction involving eosinophils, *Biomolecules*, 2021, vol. 11, nr 6, art.890 [14 s.]

■ publikacje oryginalne i prace przeglądowe powstałe głównie w ramach współpracy wewnątrz macierzystej jednostki organizacyjnej, tj. Katedry i Zakładu Farmakologii na Wydziale Lekarskim Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu:

**P45.** Marta Szandruk-Bender, Maria Rutkowska, Anna Merwid-Ląd, **Benita Wiatrak**, Adam Szelaąg, Stanisław Dzimira, Beata Sobieszcańska, Małgorzata Krzystek-Korpaczka, Alicja Z. Kucharska, Agnieszka Matuszewska, Beata Nowak, Narcyz Piórecki, Anna Duda-Madej, Urszula Walczuk, Michał Turniak, Iwona Bednarz-Misa, Tomasz Sozański. Cornelian cherry iridoid-polyphenolic extract improves mucosal epithelial barrier integrity in rat experimental colitis and exerts antimicrobial and antiadhesive activities in vitro, *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2020, vol. 2020, art.7697851 [19 s.]

**P46.** Marta Szandruk-Bender, **Benita Wiatrak**, Łukasz Szczukowski, Piotr Świątek, Maria Rutkowska, Stanisław Dzimira, Anna Merwid-Ląd, Maciej Danielewski, Adam Szelaąg. 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, *International Journal of Molecular Sciences*, 2020, vol. 21, nr 24, art.9685 [15 s.]

**P47.** Katarzyna Balon, **Benita Wiatrak**. PC12 and THP-1 cell lines as neuronal and microglia model in neurobiological research, *Applied Sciences-Basel*, 2021, vol. 11, nr 9, art.3729 [17 s.]

**P48.** Patrycja Grosman-Dziewiszek, **Benita Wiatrak**, Izabela Jęskowiak, Adam Szelaąg. Patients' habits and the role of pharmacists and telemedicine as elements of a modern health care system during the COVID-19 pandemic, *Journal of Clinical Medicine*, 2021, vol. 10, nr 18, art.4211 [10 s.]

**P49.** Izabela Jęskowiak, **Benita Wiatrak**, Patrycja Grosman-Dziewiszek, Adam Szelaąg. The incidence and severity of post-vaccination reactions after vaccination against COVID-19, *Vaccines*, 2021, vol. 9, nr 5, art.502 [10 s.]

**P50. Benita Wiatrak**, Janusz Piasny, Amadeusz Kuźniarski, Kazimierz Gąsiorowski. Interactions of amyloid- $\beta$  with membrane proteins, *International Journal of Molecular Sciences*, 2021, vol. 22, nr 11, art.6075 [14 s.]

**P51.** Agnieszka Matuszewska, Beata Nowak, Anna Nikodem, Anna Merwid-Ląd, **Benita Wiatrak**, Tomasz Tomkalski, Diana Jędrzejuk, Ewa Szelağ, Tomasz Sozański, Maciej Danielewski, Paulina Jawień, Ireneusz Ceremuga, Marta Szandruk-Bender, Marek Bolanowski, Jarosław Filipiak, Adam Szelağ. Antiepileptic stiripentol may influence bones, *International Journal of Molecular Sciences*, 2021, vol. 22, nr 13, art.7162 [15 s.]

**P52.** Agnieszka Matuszewska, Beata Nowak, Wojciech Nizański, Maria Eberhardt, Kinga Domrazek, Anna Nikodem, **Benita Wiatrak**, Krzysztof Zduniak, Kamil Olejnik, Anna Merwid-Ląd, Tomasz Tomkalski, Diana Jędrzejuk, Ewa Szelağ, Marzenna Podhorska-Okołów, Aleksandra Piotrowska, Izabela Jęskowiak, Agata Heinrich, Maria Rutkowska, Wojciech Dziewiszek, Tomasz Sozański, Joanna Kwiatkowska, Paulina Jawień, Marek Bolanowski, Adam Szelağ. Long-term administration of abacavir and etravirine impairs semen quality and alters redox system and bone metabolism in growing male Wistar rats, *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2021, vol. 2021, art.5596090 [32 s.]

**P53.** Marta Szandruk-Bender, Anna Merwid-Ląd, **Benita Wiatrak**, Maciej Danielewski, Stanisław Dzimira, Danuta Szkudlarek, Łukasz Szczukowski, Piotr Świątek, Adam Szelağ. 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, *Journal of Inflammation Research*, 2021, vol. 14, s. 5739-5756

**P54.** Maciej Danielewski, Sylwia Zielińska, Agnieszka Matuszewska, Wojciech Słupski, Maciej Włodarczyk, Izabela Jęskowiak, **Benita Wiatrak**, Krzysztof Kowalski, Anna Jezierska-Domaradzka, Piotr Ziółkowski, Adam Szelağ, Beata Nowak. Sanguinarine-chelerythrine fraction of *Coptis chinensis* exerts anti-inflammatory activity in carrageenan paw oedema test in rats and reveals reduced gastrotoxicity, *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2022, vol. 2022, art.1504929 [12 s.]

**P55.** Patrycja Grosman-Dziewiszek, **Benita Wiatrak**, Wojciech Dziewiszek, Paulina Jawień, Remigiusz Mydlikowski, Romuald Bolejko, Marta Szandruk-Bender, Ewa Karuga-Kuźniewska, Adam Szelağ. Influence of 40 Hz and 100 Hz vibration on SH-SY5Y cells growth and differentiation – a preliminary study, *Molecules*, 2022, vol. 27, nr 10, art.3337 [18 s.]

**P56.** Marta Szandruk-Bender, **Benita Wiatrak**, Stanisław Dzimira, Anna Merwid-Ląd, Łukasz Szczukowski, Piotr Świątek, Adam Szelaąg. 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, *International Journal of Molecular Sciences*, 2022, vol. 23, nr 17, art.9897 [24 s.]

**P57.** Marta Szandruk-Bender, **Benita Wiatrak**, Adam Szelaąg. The risk of developing Alzheimer's disease and Parkinson's disease in patients with inflammatory bowel disease: a meta-analysis, *Journal of Clinical Medicine*, 2022, vol. 11, nr 13, art.3704 [13 s.]

■ **patent krajowy na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej:**

**RP1.** Roman Szafran, Kazimierz Gąsiorowski, Katarzyna Gębczak, **Benita Wiatrak**; Urządzenie mikrofluidalne do prowadzenia hodowli komórek w gradiencie substancji bioaktywnej, patent nr Pat.237365, 2020 (na podstawie zgłoszenia nr P.419754).

■ **międzynarodowe zgłoszenia patentowe PCT:**

**RM2.** Roman Szafran, Kazimierz Gąsiorowski, **Benita Wiatrak**; Magnetic microfluidic device for high-throughput screening, zgłoszenie nr WO 2020/226519 A1, PCT/PL2019/050075, 2020 (rozszerzenie zgłoszenia nr P.429857).

### **5.3. Najbliższe plany naukowo-badawcze**

W roku 2022 bezskutecznie starałam się pozyskać finansowanie na badania nad wpływem podawania probiotyków (pozyskiwanych m.in. z polskich produktów regionalnych wytwarzanych z udziałem procesów fermentacji) na rozwój choroby Alzheimera w ramach grantu badawczego przyznawanego przez Fundację Nutricia. Badania miały być prowadzone w modelu *in vitro*, co było głównym powodem nieotrzymania finansowania. Eksperti oceniający wniosek stwierdzili, że „dostępne dane naukowe sugerują znaczenie probiotyków w chorobie Alzheimera; bardziej wskazane byłyby badania u ludzi, z klinicznie istotnymi punktami końcowymi oraz niepewności czy w praktyce rzeczywiście ekstrakty probiotyczne przenikają z przewodu pokarmowego do OUN i czy w związku z tym projekt ma przełożenie na zastosowanie praktyczne”. Obecnie wraz z dr. hab. Tomaszem Sozańskim oraz naszym doktorantem lek. Michałem Tyliszczakiem planujemy przeprowadzenie podobnego badania u ludzi.

W grudniu 2022 roku złożyłam także wniosek grantowy do Narodowego Centrum Nauki (NCN) w ramach konkursu SONATA 18 pn. „Rola bariery krew-mózg i bariery jelitowej w patomechanizmie choroby Alzheimera”. W ramach projektu planowane jest przeprowadzenie analizy zmian w strukturach tkanek mózgu oraz układu pokarmowego (jelito i pęcherzyk żółciowy) pobranych pośmiertnie od pacjentów w celu oceny związku ryzyka rozwoju choroby Alzheimera z zaburzeniami układu pokarmowego m.in. chorobą Leśniowskiego-Crohna. Związek taki jest podejrzewany w wielu pracach przeglądowych oraz metaanalizach sporządzonych na podstawie badań kohortowych. Projekt zakłada współpracę interdyscyplinarną lekarza patomorfologa, biologa molekularnego i inżyniera biomedycznego.

#### 5.4. Staże i szkolenia

##### ■ Szkolenia odbyte przed uzyskaniem stopnia doktora:

- 2015 r. – udział w szkoleniu pn. „Zastosowanie technik hodowli komórek zwierzęcych *in vitro* do badań biomedycznych” prowadzonym przez MBS - Szkolenia, Konferencje, Usługi Sp. z o.o. z siedzibą w Warszawie; w trakcie szkolenia poznałam podstawy prowadzenia hodowli komórkowych, rozmrażania, mrożenia, pasażowania hodowli komórek, oraz podstawowe testy pozwalające oceniać żywotność hodowli komórkowych.
- 2016 r. – udział w szkoleniu pn. „Statistica kurs podstawowy” prowadzonym przez StatSoft Polska Sp. z o.o. z siedzibą w Krakowie; w trakcie szkolenia poznałam podstawy obsługi programu Statistica oraz metody statystyczne analizy danych.
- 2017 r. – udział w zajęciach „X Szkoła Cytometrii Przepływowej Becton Dickinson” prowadzonych przez Becton Dickinson Polska Sp. z o.o. z siedzibą w Warszawie; tematem szkolenia była standaryzacja i walidacja pomiarów w cytometrii przepływowej oraz przegląd wybranych testów diagnostycznych oraz możliwości wykorzystania cytometrii wielokolorowej.
- 2018 r. – udział w szkoleniu pn. „Statystyka w medycynie – metody analizy wariancji i analizy regresji” prowadzonym przez StatSoft Polska Sp. z o.o. z siedzibą w Krakowie; w trakcie szkolenia poznałam dwie grupy metod statystycznych, popularnych w zastosowaniach biomedycznych: analizę wariancji (ANOVA) oraz analizę regresji.
- 2018 r. – udział w szkoleniu pn. „Clinical Trials Conducting” prowadzonym przez firmę Soft Communication Danuta Moreń z siedzibą w Warszawie; w trakcie szkolenia



poznałam definicje i terminologie badań klinicznych, przepisy dotyczące badań klinicznych, fazy i rodzaje badań klinicznych, konieczną dokumentację potrzebną do prowadzenia badań.

- 2018 r. – udział w szkoleniu pn. „*Principles of Flow Cytometry*” prowadzonym przez firmę ExCyte – Expert Cytometry LLC z siedzibą w Liberty Lake (USA, WA); w trakcie szkolenia poznałam możliwości wykorzystania cytometrii przepływowej w badaniach naukowych z zastosowaniem hodowli komórkowych, w jaki sposób przygotowywać hodowle komórek adherentnych oraz jakie parametry można oceniać z zastosowaniem cytometrii przepływowej i w jaki sposób dobierać odczynniki.

■ **Szkolenia odbyte po uzyskaniu stopnia doktora:**

- 2019 r. – udział w szkoleniu pn. „*Cytometria przepływowa w ocenie proliferacji komórek, śmierci komórek i cyklu komórkowego. Aspekty praktyczne i dobre praktyki cytometryczne*” prowadzonym przez Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu; tematem szkolenia była standaryzacja i walidacja metody oceny proliferacji komórek, śmierci i cyklu komórkowego w cytometrii przepływowej.
- 2019 r. – udział w szkoleniu pn. „*Warsztaty PCR*” prowadzonym przez firmę Jacek Wojciechowski Labkonsulting z siedzibą we Wrocławiu; w trakcie szkolenia poznałam sposób projektowania oraz przeprowadzania badań z zastosowaniem techniki PCR.

■ **Staż/spotkania naukowe:**

- 5.01–27.03.2015 – staż naukowy w Pracowni Biologii Molekularnej Kliniki Transplantacji Szpiku, Onkologii i Hematologii Dziecięcej Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu. W ramach stażu przeszłam szkolenie z zakresu izolacji materiału genetycznego (DNA/RNA), przygotowywania reakcji PCR oraz analizy wyników w procesie elektroforezy w żelu agarozowym.
- 1–2.08.2019 r. – spotkanie naukowe z prof. Ying Li i dr Daqing Li w UCL Institute of Neurology w Londynie w celu dyskusji na temat izolacji i hodowli komórek glejowych do transplantacji, omówienia postępów pracy i opracowania planu na dalszą współpracę.
- 1–20.08.2020 r. – staż w National University of Life and Environmental Sciences of Ukraine, Department of Animal Anatomy, Kijów. Podczas stażu nauczyłam się postępować z materiałem histopatologicznym i cytologicznym oraz wykonywać cytobloki.

- 25–29.10.2021 r. – spotkanie naukowe z prof. Ying Li i dr Daqing Li z UCL Institute of Neurology we Wrocławiu w celu kontynuacji dyskusji na temat pracy z komórkami glejowymi.

### **5.5. Członkostwo w Towarzystwach Naukowych**

Od roku 2020 jestem członkiem:

- Polskiego Towarzystwa Farmakologicznego – Oddział Wrocławski,
- Europejskiego Związku Towarzystw Farmakologicznych EPHAR,
- Międzynarodowej Unii Farmakologii Podstawowej i Klinicznej IUPHAR.

W dniu 20.10.2021 r. na posiedzeniu wrocławskiego oddziału PTF wygłosiłam dla członków wykład pt.: „Neuroprotektoryjne i neuroregeneracyjne działanie polifenoli w hodowlach komórkowych w modelu neurodegeneracji typu Alzheimer’a”.

### **5.6. Udział w konferencjach**

Przed uzyskaniem stopnia naukowego doktora współprzygotowałam **58** doniesień zjazdowych zaprezentowanych na konferencjach naukowych, w tym **11** doniesień na konferencjach międzynarodowych, zarówno w formie prezentacji ustnych jak i w formie posterów (*wszystkie ww. konferencje wymienione są w „Wykazie osiągnięć naukowych ...”, stanowiącym załącznik nr 4*).

Po uzyskaniu stopnia naukowego doktora wyniki moich badań były prezentowane zarówno przeze mnie, jak i przez innych współautorów publikacji, w **10** doniesieniach zjazdowych na konferencjach naukowych, w tym **7** doniesieniach na konferencjach międzynarodowych (*wszystkie ww. konferencje wymienione są w „Wykazie osiągnięć naukowych ...”, stanowiącym załącznik nr 4*).

### **5.7. Recenzowanie prac oryginalnych i przeglądowych**

Wykonałam recenzje 14 prac oryginalnych (eksperymentalnych) i 4 prac przeglądowych dla 16 czasopism o zasięgu międzynarodowym, w tym 15 ze wskaźnikiem IF (*Tabela 3. Recenzje prac naukowych*).

Tabela 3. Recenzje prac naukowych.

Lp.	Nazwa czasopisma	Wskaźnik wpływu IF*	Liczba manuskryptów
1	Medicina	2,948	1
2	International Journal of Environmental Research and Public Health	4,614	2
3	Brain Sciences	3,333	2
4	Nutrients	6,706	1
5	Genes	4,141	1
6	Pharmaceuticals	5,215	1
7	International Journal of Molecular Sciences	6,208	1
8	Biomedicines	4,757	1
9	Molecules	4,927	1
10	Frontiers in Natural Products	-	1
11	Frontiers in Public Health	6,461	1
12	Frontiers in Immunology	8,786	1
13	Bioengineered	6,832	1
14	Journal of Inflammation Research	4,631	1
15	Biomedicine & Pharmacotherapy	7,419	1
16	Pharmacological Reports	3,919	1

\*IF 2021

### 5.8. Członkostwo w radzie redakcyjnej

- Jestem współredaktorem (wraz z dr hab. Agnieszką Matuszewską) numeru specjalnego „*Osteoporosis and Other Bone Tissue Disorders*” w czasopiśmie *International Journal of Environmental Research and Public Health* (IF = 4,614).
- Pełnię funkcję „Review Editor” sekcji „*Biological Activities of Natural Products*” w czasopiśmie *Frontiers in Natural Products*.
- Byłam członkiem rady naukowej numeru 1/2021 (vol. 1) czasopisma *Acta of Dental Bioengineering and Biomaterials* (ISSN 2719-8006).

## **5.9. Udział w kształceniu młodej kadry naukowej**

Aktualnie pełnię funkcję promotora pomocniczego w przewodzie doktorskim lekarza – Pana Michała Tylińczaka. Tematem realizowanej przez niego pracy jest „*Ocena neuroprotektynowego i neuroregeneracyjnego działania bakterii probiotycznych izolowanych z tradycyjnych produktów organicznych w modelu in vitro choroby Alzheimera*”. Praca ta realizowana jest w ramach szkoły doktorskiej na Uniwersytecie Medycznym im. Piastów Śląskich we Wrocławiu. Promotorem pracy jest dr hab. Tomasz Sozański, prof. UMW.

## **6. Informacje o osiągnięciach dydaktycznych, organizacyjnych oraz popularyzujących naukę**

### **6.1. Dydaktyka i działalność organizacyjna**

Od 2014 roku prowadzę zajęcia dydaktyczne na Uniwersytecie Medycznym we Wrocławiu:

- w roku akademickim 2014/2015 prowadziłam zajęcia seminaryjne „Chirurgia eksperymentalna i biomateriały” dla studentów II roku Wydziału Lekarsko-Stomatologicznego (kierunek lekarsko-dentystyczny) oraz studentów II roku English Division – Faculty of Dentistry,
- w roku akademickim 2014/2015 prowadziłam (gościnnie) zajęcia dydaktyczne w ramach kursu „Metody badań biomateriałów” dla studentów studiów II stopnia Inżynierii Biomedycznej na Wydziale Mechanicznym Politechniki Wrocławskiej,
- w latach 2015 – 2020 prowadziłam zajęcia dla studentów I roku Wydziału Farmaceutycznego (kierunek farmacja) z Fizjologii (ćwiczenia) i Anatomii (ćwiczenia), dla studentów II roku Wydziału Farmaceutycznego (kierunek analityka medyczna) z Fizjologii (ćwiczenia) i Patofizjologii (ćwiczenia i seminaria) oraz dla studentów IV roku Wydziału Farmaceutycznego (kierunek farmacja) z Patofizjologii (ćwiczenia),
- w roku akademickim 2019/2020 prowadziłam zajęcia z Fizjologii na studiach podyplomowych „Studia uzupełniające dla Osób Wykwalifikowanych”,
- w roku akademickim 2019/2020 prowadziłam dla studentów IV i V roku Wydziału Farmaceutycznego (kierunek farmacja) zajęcia fakultatywne „Produkty lecznicze terapii zaawansowanej”,

- od roku akademickiego 2020/2021 prowadzę dla studentów IV roku Wydziału Farmaceutycznego (kierunek farmacja) zajęcia z Farmakologii i Farmakodynamiki (ćwiczenia).

■ **Promotor prac magisterskich:**

W latach 2020 – 2021 byłam promotorem trzech prac magisterskich doświadczalnych – jednej w Katedrze i Zakładzie Podstaw Nauk Medycznych Wydziału Farmaceutycznego oraz dwóch w Katedrze i Zakładzie Farmakologii Wydziału Lekarskiego. Podstawą obrony wszystkich trzech prac magisterskich były publikacje naukowe.

■ **Opiekun bezpośredni prac magisterskich:**

Przed uzyskaniem stopnia doktora (w latach 2018 – 2019) byłam opiekunem bezpośrednim dwóch prac magisterskich doświadczalnych oraz po uzyskaniu stopnia doktora (w roku akademickim 2019/2020) opiekunem jednej pracy magisterskiej doświadczalnej.

■ **Recenzje prac magisterskich:**

Wykonałam recenzje sześciu prac magisterskich doświadczalnych w latach 2020 – 2022 oraz jednej pracy przeglądowej w roku 2020.

■ **Opieka nad Studenckim Kołem Naukowym:**

W latach 2018 – 2020 byłam współopiekunem Studenckiego Koła Naukowego Cytometrii Przepływowej i Badań Biomedycznych, w ramach którego dla studentów i młodych naukowców Uniwersytetu Medycznego organizowane były spotkania naukowe pt. „Meet Up in Lab”, w ramach których zaproszeni goście przedstawiali różne techniki badawcze (zarówno *in vitro* jak i *in vivo*) wykorzystywane w laboratoriach naukowych. Członkowie koła uczestniczyli w studenckich konferencjach naukowych. W ramach II Ogólnopolskiej Konferencji „Młodzi Diagnostyci w Łodzi” członkinie koła otrzymały nagrody za wygłoszone prezentacje.

■ **Udział w Dolnośląskim Festiwalu Nauki:**

Dolnośląski Festiwal Nauki to coroczna impreza odbywająca się na przełomie września i października na Dolnym Śląsku, mająca za cel popularyzację nauki:

- w 2016 roku współprowadziłam warsztaty pn.: „*Młodzieńczy zespół metaboliczny. Jak rozpoznać zagrożenie i jak zapobiegać.*” oraz „*Przewlekły niskonateżeniowy odczyn zapalny jako siła napędowa w chorobach cywilizacyjnych – rozpoznanie, leczenie i zapobieganie.*”,
- w 2017 roku współprowadziłam warsztaty pn.: „*Tajemnice komórek*” oraz „*Tajemnice krwi*”,
- w 2022 roku współprowadziłam wykład pn.: „*Zaawansowane terapie komórkowe w medycynie*”.

■ **Udział w Festiwalu Nauki w ramach Światowego Tygodnia Mózgu:**

W dniu 16 marca 2016 r. współprowadziłam warsztaty organizowane przez Młodą Farmację w cyklu Dni Otwartych w ramach Światowego Tygodnia Mózgu – corocznej akcji edukacyjnej mającej na celu popularyzację wiedzy o funkcjonowaniu mózgu.

■ **Członkostwo w komisjach i zespołach Uczelni:**

Od roku akademickiego 2020/2021 jestem członkiem Wydziałowej Komisji Rekrutacyjnej Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu.

W 2022 roku zostałam powołana na członka Międzywydziałowego Zespołu ds. Dobrostanu Zwierząt, przy Centrum Badań Przedklinicznych Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu.

## **6.2. Współpraca z otoczeniem społecznym i gospodarczym**

■ **Działalność na rzecz osób niepełnosprawnych**

Od 2008 roku, tj. od momentu powstania, do 2011 roku czynnie uczestniczyłam w działaniach stowarzyszenia „Twoje Nowe Możliwości” na rzecz studentów z niepełnosprawnościami. Celem organizacji jest tworzenie nowych możliwości z zakresu kształcenia i aktywizacji społeczno-zawodowej młodych osób z niepełnosprawnością.

W latach 2011–2013 byłam aktywnym członkiem Zrzeszenia Studentów Niepełnosprawnych Akademii Górniczo-Hutniczej. Zrzeszenie to integruje studentów – zarówno niepełnosprawnych, jak i pełnosprawnych – Akademii Górniczo-Hutniczej, którym

bliski jest temat niepełnosprawności. W ramach działalności w tym Zrzeszeniu byłam m.in. autorką i/lub współautorką trzech artykułów mających za zadanie m.in. motywowanie studentów z niepełnosprawnościami do samorozwoju. Artykuły te ukazały się w KSSN Krakowskim Semestralniku Studentów Niepełnosprawnych.

#### ■ **Warsztaty dla uczniów szkół ponadpodstawowych**

W ramach opieki nad pracami badawczymi prowadzonymi przez studentów, członków Studenckiego Koła Naukowego Cytometrii Przepływowej i Badań Biomedycznych, w roku akademickim 2019/2020 współorganizowałam warsztaty dla uczniów szkół ponadpodstawowych. W ramach tych warsztatów uczniowie zapoznali się z prowadzeniem badań naukowych w warunkach laboratoryjnych, prowadzeniem hodowli komórkowych, oceną rozmazu krwi obwodowej jak również otrzymali instruktaż wykonania pomiaru glukozy we krwi. Warsztaty te służyły promocji zawodu diagnosty laboratoryjnego oraz prezentowały możliwości rozwoju naukowego na Wydziale Farmaceutycznym z O. Analityki Medycznej UMW.

W roku 2020 przygotowałam i prowadziłam zajęcia dla uczniów klasy patronackiej Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu, w Liceum Ogólnokształcącym nr VII im. K. K. Baczyńskiego we Wrocławiu.

#### ■ **Szkolenia dla pracowników jednostek zewnętrznych**

Na zaproszenie kierownika pracowni cytologicznej *Izerskiego Centrum Pulmonologii i Chemioterapii „IZER-MED” Sp. z o.o. z siedzibą w Szklarskiej Porębie* – lek. Danuty Szkudlarek, przeprowadziłam cykl szkoleń – wykładów i ćwiczeń/warsztatów:

- 1.09.2021 r., 10.11.2021 r. , 17.06.2022 r., 1.07.2022 r. – Postępowanie z materiałem histologicznym i cytologicznym w pracowni cytologicznej, techniki wykonywania cytobłoków – szkolenie dla nowoprzyjętych techników laboratoryjnych i pomocy technicznej,
- 29-30.09.2021 r. – Postępowanie z materiałem histologicznym i cytologicznym pozyskiwanym w Pracowni Bronchoskopii – szkolenie dla pielęgniarek i lekarzy,
- 12.11.2021 r. – Postępowanie z płwociną oraz płynami z jam ciała – szkolenie dla pielęgniarek.

## ■ Współpraca z otoczeniem gospodarczym

Współpracuję z irlandzką firmą biotechnologiczną Cellnutrition Health (Galway, Ireland), posiadającą doświadczenie m.in. w dziedzinach immunologii, wirusologii i medycyny komórkowej. Firma zajmuje się przede wszystkim wykorzystywaniem produktów pochodzenia naturalnego do rozwiązywania problemów zdrowotnych – zarówno w medycynie jak i weterynarii. Najbardziej obiecujące produkty to BEEMAR i CELLMAR. W ramach współpracy zajmuję się oceną przydatności produktu CELLMAR do wspomagania utrzymania wysokiej żywotności oraz jakości komórek macierzystych szpiku kostnego. Badania prowadzone są na komórkach pobranych od świni domowej, ponieważ wykazano, że komórki MSC izolowane od tych zwierząt są podobne fenotypowo i immunologicznie do komórek ludzkich.

## 7. Inne ważne informacje dotyczące kariery zawodowej, niewymienione w pkt 1-6.

### 7.1. Nagrody i wyróżnienia

- 2022 r. – nagroda Rektora Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu za zajęcie II miejsca w grupie IV (powyżej 201 slotopunktów) w dyscyplinie nauki farmaceutyczne w konkursie dla pracowników z największym przyrostem punktów za publikacje w 2021 r.,
- 2022 r. – nagroda specjalna indywidualna Rektora Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu za ważne i twórcze osiągnięcia w pracy naukowej w 2021 r. (za cykl publikacji w czasopismach umieszczonym w bazie Journal Citation Reports),
- 2022 r. – nagroda specjalna zespołowa Rektora Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu za ważne i twórcze osiągnięcia w pracy naukowej w 2021 r. (za cykl publikacji w czasopismach umieszczonym w bazie Journal Citation Reports),
- 2022 r. – siedem nagród zespołowych stopnia I Rektora Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu za publikacje w 2021 r. w czasopismach umieszczonych w bazie Journal Citation Reports,



- 2022 r. – trzy nagrody indywidualne stopnia II Rektora Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu za publikacje w 2021 r. w czasopiśmie umieszczonych w bazie Journal Citation Reports,
- 2021 r. – nagroda zespołowa Rektora Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu za ważne i twórcze osiągnięcia w pracy naukowej w 2020 r. (za cykl publikacji w czasopiśmie umieszczonym w bazie Journal Citation Reports),
- 2021 r. – trzy nagrody zespołowe stopnia I oraz cztery nagrody zespołowe stopnia II Rektora Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu za publikacje w 2020 r. w czasopiśmie umieszczonych w bazie Journal Citation Reports,
- 2020 r. – nagroda zespołowa stopnia II Rektora Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu za ważne i twórcze osiągnięcia w pracy naukowej w 2019 r. (za publikację w czasopiśmie umieszczonym w bazie Journal Citation Reports),
- 10.2017 – 06.2018 r. – stypendium Rektora dla najlepszych doktorantów za osiągnięcia naukowe,
- 10.2016 – 06.2017 r. – stypendium Rektora dla najlepszych doktorantów za osiągnięcia naukowe,
- 10.2015 – 06.2016 r. – stypendium Rektora dla najlepszych doktorantów za osiągnięcia naukowe.

## **7.2. Sumaryczne zestawienie dorobku naukowego habilitanta**

Mój dorobek naukowy według stanu na dzień 5 grudnia 2022 roku obejmuje:

- 63 prace oryginalne, z czego 59 prac zostało opublikowanych w czasopiśmie znajdujących się na liście Journal Citation Reports (JCR); spośród prac w czasopiśmie znajdujących na liście JCR: w 8 pracach byłam pierwszym autorem, w 17 pracach byłam autorem korespondencyjnym oraz w 6 pracach ostatnim autorem,
- 8 prac przeglądowych, z czego 3 prace zostały opublikowane w czasopiśmie znajdujących się na liście JCR; w 6 pracach przeglądowych byłam pierwszym autorem, w tym w 2 czasopiśmie znajdujących się na liście JCR,
- 68 streszczeń z prezentowanych doniesień na konferencjach naukowych,
- udział w projektach badawczych finansowanych przez Narodowe Centrum Nauki (NCN), Narodowe Centrum Badań i Rozwoju (NCBiR), Europejski Fundusz Rozwoju Regionalnego i Ministerstwo Edukacji i Nauki (MEiN) oraz 5 projektach finansowanych przez Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu,

- sumaryczny wskaźnik *Impact Factor* według listy JCR zgodnie z rokiem opublikowania wynosi 318,303, w tym:
  - za okres przed uzyskaniem stopnia doktora wynosi 6,276,
  - za okres po uzyskaniu stopnia doktora wynosi 312,027,
- łączna punktacja MNiSW / MEiN wynosi 7328 punktów, w tym:
  - za okres do 2018 r. wynosi 208 punktów,
  - za okres po 2019 r. wynosi 7120 punktów,
- liczba cytowań publikacji (*wg Web of Science Core Collection*):
  - liczba wszystkich cytowań – 313,
  - liczba cytowań bez autocytowań – 234,
- indeks Hirscha (*wg Web of Science Core Collection*):
  - *h-index* = 9.



PODPIS ZAUFANY

BENITA MARIA

**WIATRAK**

22.01.2023 16:49:22 [GMT+1]

Dokument podpisany elektronicznie  
podpisem zaufanym

Załącznik 4



**UNIwersYTET MEDYCZNY**  
IM. PIASTÓW ŚLĄSKICH WE WROCLAWIU

Benita Wiatrak

## **Wykaz osiągnięć naukowych**

Katedra i Zakład Farmakologii, Wydział Lekarski  
Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

Wrocław 2023

**Wykaz osiągnięć naukowych albo artystycznych, stanowiących znaczny wkład w rozwój określonej dyscypliny**

**I. WYKAZ OSIĄGNIĘĆ NAUKOWYCH ALBO ARTYSTYCZNYCH,  
O KTÓRYCH MOWA W ART. 219 UST. 1. PKT 2 USTAWY**

Cykl powiązanych tematycznie artykułów naukowych, zgodnie z art. 219 ust. 1. pkt 2b ustawy pod tytułem:

**„Neurozapalenie w chorobie Alzheimera – badanie roli amyloidu- $\beta$   
i aktywności przeciwzapalnej nowych pochodnych 1,2-tiazyny  
w hodowlach komórek neuronopodobnych”.**

W skład cyklu powiązanych tematycznie artykułów naukowych wchodzi 5 publikacji [H1-H5] z lat 2021–2022, w tym 4 publikacje oryginalne i 1 praca przeglądowa. Sumaryczny Impact Factor przedstawionego cyklu publikacji, według listy Journal Citation Reports (JCR), zgodnie z rokiem opublikowania<sup>1</sup>, wynosi 25,974, a sumaryczna liczba punktów MEiN (Ministerstwa Edukacji i Nauki) wynosi 510. We wszystkich 5 pracach cyklu jestem pierwszym autorem, a także autorem korespondencyjnym. Wszystkie artykuły z cyklu opublikowano po uzyskaniu stopnia doktora.

**H1. Benita Wiatrak**, Katarzyna Balon, Paulina Jawień, Dominika Bednarz, Izabela Jęskowiak, Adam Szelaąg. The role of the microbiota-gut-brain axis in the development of Alzheimer’s disease. *International Journal of Molecular Sciences* 2022, 23 (9): 4862

*Impact Factor*<sup>1</sup>: 6,208; punkty MEiN: 140

*Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na zdefiniowaniu celu przeglądu, przeglądzie i doborze literatury, jej podziale i spisie, pisaniu manuskryptu, połączeniu wszystkich fragmentów w całościowy manuskrypt, edycji manuskryptu, a także jako współautora korespondencyjnego, na złożeniu manuskryptu do czasopisma i kontakcie z redakcją czasopisma.*

---

<sup>1</sup> Dla prac z 2022 roku przyjęto Impact Factor z 2021 r.

**H2. Benita Wiatrak**, Katarzyna Balon. Protective Activity of A $\beta$  on Cell Cultures (PC12 and THP-1 after Differentiation) Preincubated with Lipopolysaccharide (LPS). *Molecular Neurobiology* 2021, 58 (4): 1453-1464

*Impact Factor*: 5,686; *punkty MEiN*: 100

*Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na zdefiniowaniu celu badawczego, ustaleniu metod badawczych, administrowaniu projektem badawczym, wspólnym przeprowadzeniu prac badawczych, zarządzaniu danymi, opracowaniu analizy statystycznej, pisaniu manuskryptu oraz jego edycji, opracowaniu piśmiennictwa, a także jako autora korespondencyjnego, na złożeniu manuskryptu do czasopisma i kontakcie z redakcją czasopisma.*

**H3. Benita Wiatrak**, Paulina Jawień, Agnieszka Matuszewska, Adam Szela, Adriana Kubis-Kubiak. Effect of amyloid- $\beta$  on the redox system activity in SH-SY5Y cells preincubated with lipopolysaccharide or co-cultured with microglia. *Biomedicine & Pharmacotherapy* 2022, 149: 112880

*Impact Factor*<sup>1</sup>: 7,419; *punkty MEiN*: 100

*Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na zdefiniowaniu celu badawczego, ustaleniu metod badawczych, administrowaniu projektem badawczym, wspólnym przeprowadzeniu prac badawczych, zarządzaniu danymi, opracowaniu analizy statystycznej, pisaniu manuskryptu oraz jego edycji, opracowaniu piśmiennictwa, a także jako autora korespondencyjnego, na złożeniu manuskryptu do czasopisma i kontakcie z redakcją czasopisma.*

**H4. Benita Wiatrak**, Przemysław Mieszala, Kazimierz Gąsiorowski. Impact of NMDA receptor activation on DNA damage in PC12 neuron-like cell cultures in the presence of  $\beta$ -amyloid peptides. *Molecular Biology Reports* 2022, 49: 10443–10455

*Impact Factor*<sup>1</sup>: 2,742; *punkty MEiN*: 70

*Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na zdefiniowaniu celu badawczego, ustaleniu metod badawczych, administrowaniu projektem badawczym, wspólnym przeprowadzeniu prac badawczych, zarządzaniu danymi, opracowaniu analizy statystycznej, pisaniu manuskryptu*

---

<sup>1</sup> IF 2021

oraz jego edycji, opracowaniu piśmiennictwa, a także jako autora korespondencyjnego, na złożeniu manuskryptu do czasopisma i kontakcie z redakcją czasopisma.

**H5. Benita Wiatrak**, Edward Krzyżak, Berenika Szczęśniak-Sięga, Marta Szandruk-Bender, Adam Szelaąg, Beata Nowak. Effect of tricyclic 1,2-thiazine derivatives in neuroinflammation induced by preincubation with lipopolysaccharide or coculturing with microglia-like cells. *Pharmacological Reports* 2022, 74 (5): 890–908

*Impact Factor*<sup>1</sup>: 3,919; punkty MEiN: 100

*Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na zdefiniowaniu celu badawczego, ustaleniu metod badawczych, administrowaniu projektem badawczym, przeprowadzeniu prac badawczych in vitro, zarządzaniu danymi, opracowaniu analizy statystycznej, pisaniu manuskryptu oraz jego edycji, opracowaniu piśmiennictwa, a także jako autora korespondencyjnego, na złożeniu manuskryptu do czasopisma i kontakcie z redakcją czasopisma.*

*Do wniosku o wszczęcie postępowania habilitacyjnego dołączono oświadczenie wszystkich żyjących współautorów publikacji, określające indywidualny wkład merytoryczny każdego z nich w ich powstanie.*

## II. WYKAZ AKTYWNOŚCI NAUKOWEJ ALBO ARTYSTYCZNEJ

### 1. Wykaz opublikowanych monografii naukowych

### 2. Wykaz opublikowanych rozdziałów w monografiach naukowych

Opublikowane przed uzyskaniem stopnia doktora

Lp.	Opis bibliograficzny	Punkty MNiSW
1	Gonsior Małgorzata, Kustosz Roman, Kościelniak-Ziemniak Magdalena, Jaworek Michał, <b>Kostrzewa Benita</b> , Staszuk Arleta: Baza danych gromadzenia informacji o mechanicznym wspomaganiu serca, W: Polskie protezy serca, opracowanie konstrukcji, badania kwalifikacyjne, przedkliniczne i kliniczne, (red.) Roman Kustosz, Małgorzata Gonsior, Adam Jarosz, Zabrze 2013, Epigraf, s. 209-230, ISBN 978-83-63310-12-7	4

<sup>1</sup> IF 2021

<b>Lp.</b>	<b>Opis bibliograficzny</b>	<b>Punkty MNiSW</b>
2	<b>Kostrzewa Benita</b> , Karuga-Kuźniewska Ewa, Rybak Zbigniew: Implanty w układzie krążenia, W: Przegląd nowoczesnych technik i metod leczenia pacjenta, (red.) Monika Olszówka, Kamil Maciąg, Lublin 2015, Fundacja na rzecz promocji nauki i rozwoju TYGIEL, s. 105-121, ISBN 978-83-65272-01-0	4
3	<b>Kostrzewa Benita</b> , Karuga-Kuźniewska Ewa, Gabryś Justyna, Rybak Zbigniew: Sposób biologicznej oceny wyrobów medycznych wg serii norm PN-EN ISO 10993, W: Wybrane aspekty zarządzania jakością [7], (red.) Marek Salerno-Kochan, Kraków 2015, Polskie Towarzystwo Towaroznawcze, s. 209-215, ISBN 978-83-940189-2-4	4
4	<b>Kostrzewa Benita</b> , Gajek Kornelia: Ocena materiałów in vitro i in vivo jako środek poprawy komfortu życia i zdrowia pacjentów, W: Puzzlel 2016 - V Wroclawska Konferencja Studentów Nauk Technicznych i Ścisłych. Wrocław [16-17 kwietnia] 2016 : praca zbiorowa, (red.) Oskar Uchański, Wrocław 2016, Oskar Uchański, s. 141-148, ISBN 978-83-937278-3-4	0

### 3. Informacja o członkostwie w redakcjach naukowych monografii

### 4. Wykaz opublikowanych artykułów w czasopismach naukowych (z zaznaczeniem pozycji niewymienionych w pkt I.2).

#### 4.1. Artykuły stanowiące cykl powiązanych tematycznie artykułów naukowych, zgodnie z art. 219 ust. 1. pkt 2b ustawy (wymienione w pkt I) - opublikowane po uzyskaniu stopnia doktora

<b>Lp.</b>	<b>Opis bibliograficzny</b>	<b>IF</b>	<b>Punkty MNiSW / MEiN</b>
1	<b>Wiatrak Benita</b> , Balon Katarzyna: Protective activity of A $\beta$ on cell cultures (PC12 and THP-1 after differentiation) preincubated with lipopolysaccharide (LPS), Molecular Neurobiology, 2021, vol. 58, nr 4, s. 1453-1464, DOI:10.1007/s12035-020-02204-w	5,686	100
2	<b>Wiatrak Benita</b> , Balon Katarzyna, Jawień Paulina, Bednarz Dominika, Jęskowiak Izabela, Szelaąg Adam: The role of the microbiota-gut-brain axis in the development of Alzheimer's disease, International Journal of Molecular Sciences, 2022, vol. 23, nr 9, art.4862 [18 s.], DOI:10.3390/ijms23094862	6,208*	140

3	<b>Wiatrak Benita</b> , Jawień Paulina, Matuszewska Agnieszka, Szela Adam, Kubis-Kubiak Adriana: Effect of amyloid- $\beta$ on the redox system activity in SH-SY5Y cells preincubated with lipopolysaccharide or co-cultured with microglia cells, <i>Biomedicine &amp; Pharmacotherapy</i> , 2022, vol. 149, art.112880 [14 s.], DOI:10.1016/j.biopha.2022.112880	7,419*	100
4	<b>Wiatrak Benita</b> , Mieszala Przemyslaw, Gąsiorowski Kazimierz: Impact of NMDA receptor activation on DNA damage in PC12 neuron-like cell cultures in the presence of $\beta$ -amyloid peptides, <i>Molecular Biology Reports</i> , 2022, vol. 49, nr 11, s. 10443-10455, DOI:10.1007/s11033-022-07856-6	2,742*	70
5	<b>Wiatrak Benita</b> , Krzyżak Edward, Szczęśniak-Sięga Berenika, Szandruk-Bender Marta, Szela Adam, Nowak Beata: Effect of tricyclic 1,2-thiazine derivatives in neuroinflammation induced by preincubation with lipopolysaccharide or coculturing with microglia-like cells, <i>Pharmacological Reports</i> , 2022, vol. 74, s. 890-908, DOI:10.1007/s43440-022-00414-8	3,919*	100

\*IF 2021

#### 4.2. Artykuły niewymienione w pkt I opublikowane przed uzyskaniem stopnia doktora

Lp.	Opis bibliograficzny	IF	Punkty MNiSW / MEiN
1	Moszkowski Tomasz, Jaworek Michał, <b>Kostrzewa Benita</b> , Lalik Krzysztof, Darlak Maciej, Altyntsev Ievgenii, Kustosz Roman: Flow analysis within mechanical heart valve - Medtronic Hall - and validation of results by numerical modeling, <i>Journal of Medical Informatics and Technologies</i> , 2011, vol. 17, s. 295-302	-	6
2	<b>Kostrzewa Benita</b> , Staszuk Arleta: Komputerowe wspomaganie terapii logopedycznej, <i>Acta Bio-Optica et Informatica Medica, Inżynieria Biomedyczna</i> , 2013, vol. 19, nr 4, s. 176-180	-	5
3	<b>Kostrzewa Benita</b> , Rybak Zbigniew: Sztuczne zastawki żyłne, <i>Polimery w Medycynie</i> , 2013, vol. 43, nr 3, s. 175-181	-	6
4	<b>Kostrzewa Benita</b> , Rybak Zbigniew: Rys historyczny, terażniejszość i przyszłość biomateriałów wykorzystywanych w sztucznych zastawkach serca, <i>Polimery w Medycynie</i> , 2013, vol. 43, nr 3, s. 183-189	-	6
5	<b>Kostrzewa Benita</b> , Staszuk Arleta, Tadeusiewicz Ryszard, Karuga-Kuźniewska Ewa, Rybak Zbigniew: Nanotechnologia w biomedycynie, <i>Prace Naukowe Uniwersytetu Ekonomicznego We Wrocławiu</i> , 2015, nr 411, s. 59-86	-	10



6	<b>Kostrzewa Benita</b> , Rojek Adam, Gabryś Justyna, Karuga-Kuźniewska Ewa, Staszuk Arleta, Rybak Zbigniew: Starcze zwyrodnienie plamki żółtej - choroba cywilizacyjna XXI wieku, <i>Acta Bio-Optica et Informatica Medica, Inżynieria Biomedyczna</i> , 2015, vol. 21, nr 2, s. 77-85	-	12
7	<b>Wiatrak Benita</b> , Karuga-Kuźniewska Ewa, Staszuk Arleta, Gabryś Justyna, Tadeusiewicz Ryszard: Zakażenia układu naczyniowego - charakterystyka, czynniki ryzyka, metody zapobiegania i konsekwencje ekonomiczne, <i>Polimery w Medycynie</i> , 2016, vol. 46, nr 1, s. 59-69, DOI:10.17219/pim/64696	-	9
8	Staszuk Arleta, <b>Wiatrak Benita</b> , Tadeusiewicz Ryszard, Karuga-Kuźniewska Ewa, Rybak Zbigniew: Telerehabilitation approach for patients with hand impairment, <i>Acta of Bioengineering and Biomechanics</i> , 2016, vol. 18, nr 4, s. 55-62, DOI:10.5277/ABB-00428-2015-03	0,914	15
9	Gajek Kornelia, <b>Wiatrak Benita</b> , Ślęzak Aleksandra, Ussowicz Marek: Strategie odżywcze komórek nowotworowych - przegląd wybranych typów nowotworów z uwzględnieniem zmian w poziomie i wzorze ekspresji transporterów glukozy, <i>Acta Bio-Optica et Informatica Medica, Inżynieria Biomedyczna</i> , 2017, vol. 23, nr 2, s. 133-146	-	12
10	Gębarowski Tomasz, Moreira Helena, Szyjka Anna, <b>Wiatrak Benita</b> , Wojtasik Wioletta, Kulma Anna, Szopa Jan, Gąsiorowski Kazimierz: Impact of fabrics from transgenic flax plant on human dermal fibroblasts in vitro proliferation, <i>Acta Poloniae Pharmaceutica</i> , 2017, vol. 74, nr 2, s. 642-652	0,531	15
11	Gębarowski Tomasz, Gębczak Katarzyna, <b>Wiatrak Benita</b> , Kulma Anna, Pelc Katarzyna, Czuj Tadeusz, Szopa Jan, Gąsiorowski Kazimierz: Flax oil from transgenic linum usitatissimum selectively inhibits in vitro proliferation of human cancer cell lines, <i>Acta Poloniae Pharmaceutica</i> , 2017, vol. 74, nr 2, s. 653-659	0,531	15
12	Rusak Agnieszka, Karuga-Kuźniewska Ewa, <b>Wiatrak Benita</b> , Szymonowicz Maria, Stolarski Mateusz, Radwan-Oczko Małgorzata, Wigłusz Rafał J., Pohl Paweł, Rybak Zbigniew: Venous insufficiency: differences in the content of trace elements. A preliminary report, <i>Advances in Clinical and Experimental Medicine</i> , 2018, vol. 27, nr 5, s. 695-701, DOI:10.17219/acem/68902	1,227	15
13	Redzicka Aleksandra, Szczukowski Łukasz, Kochel Andrzej, <b>Wiatrak Benita</b> , Gębczak Katarzyna, Czyżnikowska Żaneta: COX-1/COX-2 inhibition activities and molecular docking study of newly designed and synthesized pyrrolo[3,4-c]pyrrole Mannich bases, <i>Bioorganic &amp; Medicinal Chemistry</i> , 2019, vol. 27, nr 17, s. 3918-3928, DOI:10.1016/j.bmc.2019.07.033	3,073	70

#### 4.3. Artykuły niewymienione w pkt I opublikowane po uzyskaniu stopnia doktora

Lp.	Opis bibliograficzny	IF	Punkty MNiSW / MEiN
1	Szczukowski Łukasz, Redzicka Aleksandra, <b>Wiatrak Benita</b> , Krzyżak Edward, Marciniak Aleksandra, Gębczak Katarzyna, Gębarowski Tomasz, Świątek Piotr: Design, synthesis, biological evaluation and in silico studies of novel pyrrolo[3,4-d]pyridazinone derivatives with promising anti-inflammatory and antioxidant activity, <i>Bioorganic Chemistry</i> , 2020, vol. 102, art.104035 [20 s.], DOI:10.1016/j.bioorg.2020.104035	5,275	100
2	<b>Wiatrak Benita</b> , Kubis-Kubiak Adriana, Piwowar Agnieszka, Barg Ewa: PC12 cell line: cell types, coating of culture vessels, differentiation and other culture conditions, <i>Cells</i> , 2020, vol. 9, nr 4, art.958 [15 s.], DOI:10.3390/cells9040958	6,6	140
3	Wakulik Karolina, <b>Wiatrak Benita</b> , Szczukowski Łukasz, Bodetko Dorota, Szandruk-Bender Marta, Dobosz Agnieszka, Świątek Piotr, Gąsiorowski Kazimierz: Effect of novel pyrrolo[3,4-d]pyridazinone derivatives on lipopolysaccharide-induced neuroinflammation, <i>International Journal of Molecular Sciences</i> , 2020, vol. 21, nr 7, art.2575 [16 s.], DOI:10.3390/ijms21072575	5,924	140
4	Glomb Teresa, <b>Wiatrak Benita</b> , Gębczak Katarzyna, Gębarowski Tomasz, Bodetko Dorota, Czyżnikowska Żaneta, Świątek Piotr: New 1,3,4-oxadiazole derivatives of pyridothiazine-1,1-dioxide with anti-inflammatory activity, <i>International Journal of Molecular Sciences</i> , 2020, vol. 21, nr 23, art.9122 [22 s.], DOI:10.3390/ijms21239122	5,924	140
5	Szczukowski Łukasz, Krzyżak Edward, Zborowska Adrianna, Zając Patrycja, Potyrak Katarzyna, Peregrym Krzysztof, <b>Wiatrak Benita</b> , Marciniak Aleksandra, Świątek Piotr: Design, synthesis and comprehensive investigations of pyrrolo[3,4-d]pyridazinone-based 1,3,4-oxadiazole as new class of selective COX-2 inhibitors, <i>International Journal of Molecular Sciences</i> , 2020, vol. 21, nr 24, art.9623 [23 s.], DOI:10.3390/ijms21249623	5,924	140
6	Szandruk-Bender Marta, <b>Wiatrak Benita</b> , Szczukowski Łukasz, Świątek Piotr, Rutkowska Maria, Dzimira Stanisław, Merwid-Ląd Anna, Danielewski Maciej, Szeląg Adam: 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, <i>International Journal of Molecular Sciences</i> , 2020, vol. 21, nr 24, art.9685 [15 s.], DOI:10.3390/ijms21249685	5,924	140

7	Piasny Janusz, <b>Wiatrak Benita</b> , Dobosz Agnieszka, Tylińska Beata, Gębarowski Tomasz: Antitumor activity of new olivacine derivatives, <i>Molecules</i> , 2020, vol. 25, nr 11, art.2512 [12 s.], DOI:10.3390/molecules25112512	4,412	140
8	Krzyżak Edward, Szkatuła Dominika, <b>Wiatrak Benita</b> , Gębarowski Tomasz, Marciniak Aleksandra: Synthesis, cyclooxygenases inhibition activities and interactions with BSA of N-substituted 1H-pyrrolo[3,4-c]pyridine-1,3(2H)-diones derivatives, <i>Molecules</i> , 2020, vol. 25, nr 12, art.2934 [22 s.], DOI:10.3390/molecules25122934	4,412	140
9	Gębarowski Tomasz, <b>Wiatrak Benita</b> , Janeczek Maciej, Żuk Magdalena, Pistor Patrycja, Gąsiorowski Kazimierz: Were our ancestors right in using flax dressings? Research on the properties of flax fibre and its usefulness in wound healing, <i>Oxidative Medicine and Cellular Longevity</i> , 2020, vol. 2020, art.1682317 [10 s.], DOI:10.1155/2020/1682317	6,543	100
10	Szandruk-Bender Marta, Rutkowska Maria, Merwid-Ląd Anna, <b>Wiatrak Benita</b> , Szelaż Adam, Dzimira Stanisław, Sobieszczńska Beata, Krzystek-Korpacka Małgorzata, Kucharska Alicja Z., Matuszewska Agnieszka, Nowak Beata, Piórecki Narcyz, Duda-Madej Anna, Walczuk Urszula, Turniak Michał, Bednarz-Misa Iwona, Sozański Tomasz: Cornelian cherry iridoid-polyphenolic extract improves mucosal epithelial barrier integrity in rat experimental colitis and exerts antimicrobial and antiadhesive activities in vitro, <i>Oxidative Medicine and Cellular Longevity</i> , 2020, vol. 2020, art.7697851 [19 s.], DOI:10.1155/2020/7697851	6,543	100
11	Gębarowski Tomasz, <b>Wiatrak Benita</b> , Gębczak Katarzyna, Tylińska Beata, Gąsiorowski Kazimierz: Effect of new olivacine derivatives on p53 protein level, <i>Pharmacological Reports</i> , 2020, vol. 72, nr 1, s. 214-224, DOI:10.1007/s43440-019-00004-1	3,027	100
12	Tądel Karolina, <b>Wiatrak Benita</b> , Bodetko Dorota, Barg Ewa: Metformin and proliferation of cancer cell lines, <i>Pediatric Endocrinology, Diabetes and Metabolism</i> , 2020, vol. 26, nr 4, s. 159-166, DOI:10.5114/pedm.2020.98713	-	70
13	Sarbinowska Joanna, <b>Wiatrak Benita</b> , Waśko-Czopnik Dorota: Association of eosinophil-mediated inflammatory biomarkers with the presence of the Schatzki ring, <i>Advances in Medical Sciences</i> , 2021, vol. 66, nr 1, s. 279-283, DOI:10.1016/j.advms.2021.05.004	2,852	100
14	Balon Katarzyna, <b>Wiatrak Benita</b> : PC12 and THP-1 cell lines as neuronal and microglia model in neurobiological research, <i>Applied Sciences-Basel</i> , 2021, vol. 11, nr 9, art.3729 [17 s.], DOI:10.3390/app11093729	2,838	100

15	Potytrak Katarzyna, <b>Wiatrak Benita</b> , Krzyżak Edward, Szczukowski Łukasz, Świątek Piotr, Szelaż Adam: Effect of pyrrolo[3,4-d]pyridazinone derivatives in neuroinflammation induced by preincubation with lipopolysaccharide or coculturing with microglia-like cells, <i>Biomedicine &amp; Pharmacotherapy</i> , 2021, vol. 141, art.111878 [11 s.], DOI:10.1016/j.biopha.2021.111878	7,419	100
16	Sarbinowska Joanna, <b>Wiatrak Benita</b> , Waśko-Czopnik Dorota: Searching for noninvasive predictors of the diagnosis and monitoring of eosinophilic esophagitis - the importance of biomarkers of the inflammatory reaction involving eosinophils, <i>Biomolecules</i> , 2021, vol. 11, nr 6, art.890 [14 s.], DOI:10.3390/biom11060890	6,064	100
17	Szczeńiak-Sięga Berenika M., <b>Wiatrak Benita</b> , Czyżnikowska Żaneta, Janczak Jan, Wiglusz Rafał J., Maniewska Jadwiga: Synthesis and biological evaluation as well as in silico studies of arylpiperazine-1,2-benzothiazine derivatives as novel anti-inflammatory agents, <i>Bioorganic Chemistry</i> , 2021, vol. 106, art.104476 [15 s.], DOI:10.1016/j.bioorg.2020.104476	5,307	100
18	Sarbinowska Joanna, <b>Wiatrak Benita</b> , Waśko-Czopnik Dorota: Association between Schatzki ring and eosinophilic esophagitis: a systematic review and meta-analysis, <i>European Journal of Gastroenterology &amp; Hepatology</i> , 2021, vol. 33, nr 9, s. 1167-1173, DOI:10.1097/MEG.0000000000002067	2,586	40
19	Grajzer Magdalena, <b>Wiatrak Benita</b> , Gębarowski Tomasz, Matkowski Adam, Grajeta Halina, Rój Edward, Kulma Anna, Prescha Anna: Chemistry, oxidative stability and bioactivity of oil extracted from <i>Rosa rugosa</i> (Thunb.) seeds by supercritical carbon dioxide, <i>Food Chemistry</i> , 2021, vol. 335, art.127649 [9 s.], DOI:10.1016/j.foodchem.2020.127649	9,231	200
20	Sarbinowska Joanna, <b>Wiatrak Benita</b> , Waśko-Czopnik Dorota: Esophageal motility disorders in the natural history of acid-dependent causes of dysphagia and their influence on patients' quality of life - a prospective cohort study, <i>International Journal of Environmental Research and Public Health</i> , 2021, vol. 18, nr 21, art.11138 [12 s.], DOI:10.3390/ijerph182111138	4,614	140
21	Redzicka Aleksandra, Czyżnikowska Żaneta, <b>Wiatrak Benita</b> , Gębczak Katarzyna, Kochel Andrzej: Design and synthesis of N-substituted 3,4-pyrroledicarboximides as potential anti-inflammatory agents, <i>International Journal of Molecular Sciences</i> , 2021, vol. 22, nr 3, art.1410 [22 s.], DOI:10.3390/ijms22031410	6,208	140

22	Tylińska Beata, <b>Wiatrak Benita</b> , Czyżnikowska Żaneta, Cieśla-Niechwiadowicz Aneta, Gębarowska Elżbieta, Janicka-Kłós Anna: Novel pyrimidine derivatives as potential anticancer agents: synthesis, biological evaluation and molecular docking study, International Journal of Molecular Sciences, 2021, vol. 22, nr 8, art.3825 [17 s.], DOI:10.3390/ijms22083825	6,208	140
23	<b>Wiatrak Benita</b> , Sobierajska Paulina, Szandruk-Bender Marta, Jawień Paulina, Janeczek Maciej, Dobrzyński Maciej, Pistor Patrycja, Szelağ Adam, Wiglusz Rafał J.: Nanohydroxyapatite as a biomaterial for peripheral nerve regeneration after mechanical damage - in vitro study, International Journal of Molecular Sciences, 2021, vol. 22, nr 9, art.4454 [16 s.], DOI:10.3390/ijms22094454	6,208	140
24	Kubis-Kubiak Adriana, <b>Wiatrak Benita</b> , Piwowar Agnieszka: The impact of high glucose or insulin exposure on S100B protein levels, oxidative and nitrosative stress and DNA damage in neuron-like cells, International Journal of Molecular Sciences, 2021, vol. 22, nr 11, art.5526 [17 s.], DOI:10.3390/ijms22115526	6,208	140
25	Matuszewska Agnieszka, Nowak Beata, Nikodem Anna, Merwid-Ląd Anna, <b>Wiatrak Benita</b> , Tomkalski Tomasz, Jędrzejuk Diana, Szelağ Ewa, Sozański Tomasz, Danielewski Maciej, Jawień Paulina, Ceremuga Ireneusz, Szandruk-Bender Marta, Bolanowski Marek, Filipiak Jarosław, Szelağ Adam: Antiepileptic stiripentol may influence bones, International Journal of Molecular Sciences, 2021, vol. 22, nr 13, art.7162 [15 s.], DOI:10.3390/ijms22137162	6,208	140
26	Szkatuła Dominika, Krzyżak Edward, Stanowska Paulina, Duda Magdalena, <b>Wiatrak Benita</b> : A new N-substituted 1H-isoindole-1,3(2H)-dione derivative - synthesis, structure and affinity for cyclooxygenase based on In vitro studies and molecular docking, International Journal of Molecular Sciences, 2021, vol. 22, nr 14, art.7678 [21 s.], DOI:10.3390/ijms22147678	6,208	140
27	Maniewska Jadwiga, <b>Wiatrak Benita</b> , Czyżnikowska Żaneta, Szczeńniak-Sięga Berenika M.: Synthesis of new tricyclic 1,2-thiazine derivatives with anti-inflammatory activity, International Journal of Molecular Sciences, 2021, vol. 22, nr 15, art.7818 [19 s.], DOI:10.3390/ijms22157818	6,208	140
28	Peregrym Krzysztof, Szczukowski Łukasz, <b>Wiatrak Benita</b> , Potyrak Katarzyna, Czyżnikowska Żaneta, Świątek Piotr: In vitro and in silico evaluation of new 1,3,4-oxadiazole derivatives of pyrrolo[3,4-d]pyridazinone as promising cyclooxygenase inhibitors, International Journal of Molecular Sciences, 2021, vol. 22, nr 17, art.9130 [21 s.], DOI:10.3390/ijms22179130	6,208	140

29	Jęškowiak Izabela, <b>Wiatrak Benita</b> , Szelaż Adam, Mączyński Marcin: Preclinical study of immunological isoxazole derivatives as a potential support for melanoma chemotherapy, <i>International Journal of Molecular Sciences</i> , 2021, vol. 22, nr 20, art.10920 [12 s.], DOI:10.3390/ijms222010920	6,208	140
30	Szczukowski Łukasz, Krzyżak Edward, <b>Wiatrak Benita</b> , Jawień Paulina, Marciniak Aleksandra, Kotynia Aleksandra, Świątek Piotr: New N-substituted-1,2,4-triazole derivatives of pyrrolo[3,4-d]pyridazinone with significant anti-inflammatory activity - design, synthesis and complementary in vitro, computational and spectroscopic studies, <i>International Journal of Molecular Sciences</i> , 2021, vol. 22, nr 20, art.11235 [37 s.], DOI:10.3390/ijms222011235	6,208	140
31	Kotynia Aleksandra, <b>Wiatrak Benita</b> , Kamysz Wojciech, Neubauer Damian, Jawień Paulina, Marciniak Aleksandra: Cationic peptides and their Cu(II) and Ni(II) complexes: coordination and biological characteristics, <i>International Journal of Molecular Sciences</i> , 2021, vol. 22, nr 21, art.12028 [25 s.], DOI:10.3390/ijms222112028	6,208	140
32	Grosman-Dziewiszek Patrycja, <b>Wiatrak Benita</b> , Jęškowiak Izabela, Szelaż Adam: Patients' habits and the role of pharmacists and telemedicine as elements of a modern health care system during the COVID-19 pandemic, <i>Journal of Clinical Medicine</i> , 2021, vol. 10, nr 18, art.4211 [10 s.], DOI:10.3390/jcm10184211	4,964	140
33	Szandruk-Bender Marta, Merwid-Ląd Anna, <b>Wiatrak Benita</b> , Danielewski Maciej, Dzimira Stanisław, Szkudlarek Danuta, Szczukowski Łukasz, Świątek Piotr, Szelaż Adam: 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, <i>Journal of Inflammation Research</i> , 2021, vol. 14, s. 5739-5756, DOI:10.2147/JIR.S330614	4,631	140
34	Machałowski Tomasz, Rusak Agnieszka, <b>Wiatrak Benita</b> , Haczekiewicz-Leśniak Katarzyna, Popiel Aneta, Jaroszewicz Jakub, Żak Andrzej, Podhorska-Okolów Marzenna, Jesionowski Teofil: Naturally formed chitinous skeleton isolated from the marine demosponge <i>Aplysina fistularis</i> as a 3D scaffold for tissue engineering, <i>Materials</i> , 2021, vol. 14, nr 11, art.2992 [21 s.], DOI:10.3390/ma14112992	3,748	140
35	Gębczak Katarzyna, <b>Wiatrak Benita</b> , Fortuna Wojciech: Evaluation of PC12 cells' proliferation, adhesion and migration with the use of an extracellular matrix (CorMatrix) for application in neural tissue engineering, <i>Materials</i> , 2021, vol. 14, nr 14, art.3858 [14 s.], DOI:10.3390/ma14143858	3,748	140

36	Gębarowski Tomasz, Jęskowiak Izabela, Janeczek Maciej, Żuk Magdalena, Dobosz Agnieszka, <b>Wiatrak Benita</b> : The technological process of obtaining new linen dressings did not cause the loss of their wound-healing properties, <i>Materials</i> , 2021, vol. 14, nr 24, art.7736 [14 s.], DOI:10.3390/ma14247736	3,748	140
37	Szafran Roman G., Gąsiorowski Kazimierz, <b>Wiatrak Benita</b> : Colorectal adenocarcinoma cell culture in a microfluidically controlled environment with a static molecular gradient of polyphenol, <i>Molecules</i> , 2021, vol. 26, nr 11, art.3215 [16 s.], DOI:10.3390/molecules26113215	4,927	140
38	Szafran Roman G., <b>Wiatrak Benita</b> : Analysis of static molecular gradients in a high-throughput drug screening microfluidic assay, <i>Molecules</i> , 2021, vol. 26, nr 21, art.6385 [17 s.], DOI:10.3390/molecules26216385	4,927	140
39	Grajzer Magdalena, <b>Wiatrak Benita</b> , Gębarowski Tomasz, Boba Aleksandra, Rój Edward, Gorczyca Daiva, Prescha Anna: Bioactive compounds of raspberry oil emulsions induced oxidative stress via stimulating the accumulation of reactive oxygen species and NO in cancer cells, <i>Oxidative Medicine and Cellular Longevity</i> , 2021, vol. 2021, art.5561672 [16 s.], DOI:10.1155/2021/5561672	7,310	100
40	Matuszewska Agnieszka, Nowak Beata, Niżański Wojciech, Eberhardt Maria, Domrazek Kinga, Nikodem Anna, <b>Wiatrak Benita</b> , Zduniak Krzysztof, Olejnik Kamil, Merwid-Ląd Anna, Tomkalski Tomasz, Jędrzejuk Diana, Szelaż Ewa, Podhorska-Okolów Marzenna, Piotrowska Aleksandra, Jęskowiak Izabela, Heinrich Agata, Rutkowska Maria, Dziewiszek Wojciech, Sozański Tomasz, Kwiatkowska Joanna, Jawień Paulina, Bolanowski Marek, Szelaż Adam: Long-term administration of abacavir and etravirine impairs semen quality and alters redox system and bone metabolism in growing male Wistar rats, <i>Oxidative Medicine and Cellular Longevity</i> , 2021, vol. 2021, art.5596090 [32 s.], DOI:10.1155/2021/5596090	7,310	100
41	Jęskowiak Izabela, <b>Wiatrak Benita</b> , Grosman-Dziewiszek Patrycja, Szelaż Adam: The incidence and severity of post-vaccination reactions after vaccination against COVID-19, <i>Vaccines</i> , 2021, vol. 9, nr 5, art.502 [10 s.], DOI:10.3390/vaccines9050502	4,961	140
42	Tylińska Beata, <b>Wiatrak Benita</b> : Bioactive olivacine derivatives - potential application in cancer therapy, <i>Biology</i> , 2021, vol. 10, nr 6, art.564 [15 s.], DOI:10.3390/biology10060564	5,168	100

43	<b>Wiatrak Benita</b> , Piasny Janusz, Kuźniarski Amadeusz, Gąsiorowski Kazimierz: Interactions of amyloid- $\beta$ with membrane proteins, <i>International Journal of Molecular Sciences</i> , 2021, vol. 22, nr 11, art.6075 [14 s.], DOI:10.3390/ijms22116075	6,208	140
44	Gebarowska Elżbieta, Łyczko Jacek, Rdzanek Karolina, <b>Wiatrak Benita</b> , Płaskowska Elżbieta, Gołębiowska Hanna, Kuźniarski Amadeusz, Gębarowski Tomasz: Evaluation of antimicrobial and chemopreventive properties and phytochemical analysis of <i>Solanum nigrum</i> L. aerial parts and root extracts, <i>Applied Sciences-Basel</i> , 2022, vol. 12, nr 14, art.6845 [19 s.], DOI:10.3390/app12146845	2,838*	100
45	Kubis-Kubiak Adriana, <b>Wiatrak Benita</b> , Piwowar Agnieszka: Hyper-glycemia and insulinemia induce morphological changes and modulate secretion of S100B, S100A8, amyloid $\beta$ 1–40 and amyloid $\beta$ 1–42, in a model of human dopaminergic neurons, <i>Biomedicine &amp; Pharmacotherapy</i> , 2022, vol. 156, art.113869 [16 s.], DOI:10.1016/j.biopha.2022.113869	7,419*	100
46	Fortuna Wojciech, <b>Wiatrak Benita</b> , Jawień Paulina, Kubis-Kubiak Adriana, Li Ying, Li Daqing, Tabakow Paweł: Three-dimensional collagen scaffolds in cultures of olfactory ensheathing cells used for severed spinal cord regeneration, <i>In Vivo</i> , 2022, vol. 36, nr 5, s. 2032-2041, DOI:10.21873/invivo.12929	2,406*	40
47	<b>Wiatrak Benita</b> , Gębarowski Tomasz, Czwojdzński Eddie, Gąsiorowski Kazimierz, Tylińska Beata: Lysosomal exocytosis of olivacine on the way to explain drug resistance in cancer cells, <i>International Journal of Molecular Sciences</i> , 2022, vol. 23, nr 11, art.6119 [13 s.], DOI:10.3390/ijms23116119	6,208*	140
48	Szandruk-Bender Marta, <b>Wiatrak Benita</b> , Dzimira Stanisław, Merwid-Łąd Anna, Szczukowski Łukasz, Świętek Piotr, Szelaż Adam: 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, <i>International Journal of Molecular Sciences</i> , 2022, vol. 23, nr 17, art.9897 [24 s.], DOI:10.3390/ijms23179897	6,208*	140
49	Gębarowski Tomasz, Jęskowiak Izabela, <b>Wiatrak Benita Maria</b> : Investigation of the properties of linen fibers and dressings, <i>International Journal of Molecular Sciences</i> , 2022, vol. 23, nr 18, art.10480 [22 s.], DOI:10.3390/ijms231810480	6,208*	140



50	Sochacka-Ćwikła Aleksandra, Mączyński Marcin, Czyżnikowska Żaneta, <b>Wiatrak Benita</b> , Jęskowiak Izabela, Czerski Albert, Regiec Andrzej: New oxazolo[5,4-d]pyrimidines as potential anticancer agents: their design, synthesis, and in vitro biological activity research, International Journal of Molecular Sciences, 2022, vol. 23, nr 19, art.11694 [31 s.], DOI:10.3390/ijms231911694	6,208*	140
51	Szandruk-Bender Marta, <b>Wiatrak Benita</b> , Szelağ Adam: The risk of developing Alzheimer's disease and Parkinson's disease in patients with inflammatory bowel disease: a meta-analysis, Journal of Clinical Medicine, 2022, vol. 11, nr 13, art.3704 [13 s.], DOI:10.3390/jcm11133704	4,964*	140
52	Grosman-Dziewiszek Patrycja, <b>Wiatrak Benita</b> , Dziewiszek Wojciech, Jawieñ Paulina, Mydlikowski Remigiusz, Bolejko Romuald, Szandruk-Bender Marta, Karuga-Kuźniewska Ewa, Szelağ Adam: Influence of 40 Hz and 100 Hz vibration on SH-SY5Y cells growth and differentiation - a preliminary study, Molecules, 2022, vol. 27, nr 10, art.3337 [18 s.], DOI:10.3390/molecules27103337	4,927*	140
53	Danielewski Maciej, Zielińska Sylwia, Matuszewska Agnieszka, Słupski Wojciech, Włodarczyk Maciej, Jęskowiak Izabela, <b>Wiatrak Benita</b> , Kowalski Krzysztof, Jeziarska-Domaradzka Anna, Ziółkowski Piotr, Szelağ Adam, Nowak Beata: Sanguinarine-chelerythrine fraction of Coptis chinensis exerts anti-inflammatory activity in carrageenan paw oedema test in rats and reveals reduced gastrotoxicity, Oxidative Medicine and Cellular Longevity, 2022, vol. 2022, art.1504929 [12 s.], DOI:10.1155/2022/1504929	7,310*	100

\*IF 2021

**5. Wykaz osiągnięć projektowych, konstrukcyjnych, technologicznych** (żadna z pozycji nie została wymieniona w pkt I)

**5.1. Zgłoszenia patentowe przed uzyskaniem stopnia doktora**

Zgłoszenia patentowe złożone w Urzędzie Patentowym RP:

1. Roman Szafran, Kazimierz Gąsiorowski, Katarzyna Gębczak, **Benita Wiatrak**; Urządzenie mikrofluidalne do prowadzenia hodowli komórek w gradiencie substancji bioaktywnej, zgłoszenie nr P.419754, 2016 (w 2020 r. otrzymany patent nr Pat.237365).

2. Roman Szafran, Kazimierz Gąsiorowski, **Benita Wiatrak**; Sposób generowania stabilnego, przeciwbieżnego gradientu stężenia dwóch substancji aktywnych w mikrosystemach do prowadzenia hodowli komórek, zgłoszenie nr P.419809, 2016.
3. Roman Szafran, Kazimierz Gąsiorowski, Katarzyna Gębczak, **Benita Wiatrak**; Sposób wytwarzania stabilnego gradientu stężenia substancji aktywnej w mikrosystemach do prowadzenia hodowli komórek, zgłoszenie nr P.419813, 2016.
4. Roman Szafran, Kazimierz Gąsiorowski, **Benita Wiatrak**; Sposób generowania dynamicznie zmiennego gradientu stężenia substancji bioaktywnej w mikrosystemach do prowadzenia hodowli komórek, zgłoszenie nr P.419814, 2016.
5. Roman Szafran, Kazimierz Gąsiorowski, **Benita Wiatrak**; Magnetyczne urządzenie mikrofluidalne do szybkich badań przesiewowych oraz sposób prowadzenia badań w magnetycznym urządzeniu mikrofluidalnym, zgłoszenie nr P.429857, 2019.

Międzynarodowe zgłoszenie patentowe PCT:

- Roman Szafran, Kazimierz Gąsiorowski, Katarzyna Gębczak, **Benita Wiatrak**; Microfluidic device for cell culture in gradient of bioactive substance, zgłoszenie nr WO 2018/106132 A1, PCT/PL2017/000122, 2018 (rozszerzenie zgłoszenia nr P.419754).

**5.2. Zgłoszenia patentowe / patenty po uzyskaniu stopnia doktora**

Patent krajowy na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej:

- Roman Szafran, Kazimierz Gąsiorowski, Katarzyna Gębczak, Benita Wiatrak; Urządzenie mikrofluidalne do prowadzenia hodowli komórek w gradiencie substancji bioaktywnej, patent nr Pat.237365, 2020 (na podstawie zgłoszenia nr P.419754).

Międzynarodowe zgłoszenie patentowe PCT:

- Roman Szafran, Kazimierz Gąsiorowski, **Benita Wiatrak**; Magnetic microfluidic device for high-throughput screening, zgłoszenie nr WO 2020/226519 A1, PCT/PL2019/050075, 2020 (rozszerzenie zgłoszenia nr P.429857).

## **6. Wykaz publicznych realizacji dzieł artystycznych**

## **7. Wykaz wystąpień na krajowych lub międzynarodowych konferencjach naukowych lub artystycznych, z wyszczególnieniem przedstawionych wykładów na zaproszenie i wykładów plenarnych.**

### **7.1. Wystąpienia na krajowych lub międzynarodowych konferencjach naukowych przed uzyskaniem stopnia doktora**

1. Implanty w układzie krążenia [Implants in cardiovascular system]. Benita Kostrzewa, Ewa Karuga-Kuźniewska, Zbigniew Rybak. W: I Ogólnopolskie Sympozjum Biomedyczne ESKULAP. Lublin, 6-7 grudnia 2014 r. Abstrakty, 130-131, 978-83-63768-52-2
2. Analiza akustyczna głosu dwudźwięcznego. Arleta Staszuk, Benita Kostrzewa, Ryszard Tadeusiewicz. W: XIV Konferencja z cyklu: "Akustyka w audiologii i foniatryi". Poznań, 22-23 maja 2015, s.22-23.
3. Badania in vitro - narzędzie przesiewowe innowacyjnych biomateriałów. Małgorzata Batycka, Benita Kostrzewa, Kamila Kotowicz, Radosław Rutkowski. W: VIII Studenckie Sympozjum Naukowe Wrocławskie Dni Zdrowia Publicznego "Zarządzaj sprawnie zdrowiem...". Wrocław, 19-20 maja 2015 rok, s.18.
4. Biomateriały w regeneracji obwodowego układu nerwowego. Benita Kostrzewa, Kamila Kotowicz, Małgorzata Batycka. W: III Wrocławski Dzień Mózgu 2015 [12 marca 2015]. Abstrakty [online], [Dostęp 03.09.2015]. Dostępny w: <http://dnimozgu.uni.wroc.pl/iii-wroclawski-dzien-mozgu-2015/>.
5. Bionika - neuroprotezy oka. Małgorzata Batycka, Benita Kostrzewa, Kamila Kotowicz. W: III Wrocławski Dzień Mózgu 2015 [12 marca 2015]. Abstrakty [online], [Dostęp 03.09.2015]. Dostępny w: <http://dnimozgu.uni.wroc.pl/iii-wroclawski-dzien-mozgu-2015/>.
6. Chaos deterministyczny w biologii i medycynie. Arleta Staszuk, Benita Kostrzewa. W: II Ogólnopolska Konferencja Młodych Naukowców Nauk Przyrodniczych "Wkraczając w świat nauki". Wrocław, 10-11 września 2015 r. [CD-ROM] Wrocław 2015, Wydawnictwo Uniwersytetu Ekonomicznego, s.136, 978-83-7695-526-1.

7. EEG Biofeedback - siłownia dla mózgu. Kamila Kotowicz, Benita Kostrzewa, Małgorzata Batycka. W: Puzel 2015 - IV Wrocławska Konferencja Studentów Nauk Technicznych i Ścisłych. Wrocław, 18-19 kwietnia 2015, s.191.
8. Interdyscyplinarność - kluczem w badaniach biomateriałów = Interdisciplinarity - the key in the biomaterials research. Małgorzata Batycka, Benita Kostrzewa. W: VII Interdyscyplinarna Konferencja Naukowa - TYGIEL 2015 "Interdyscyplinarność kluczem do rozwoju". Lublin, 21-22 marca 2015 roku. Abstrakty, s.62-63, 978-83-63768-62-1.
9. Is mental illness a cause for shame?. Kamila Kotowicz, Benita Kostrzewa. W: XX Ogólnopolska Konferencja Studenckich Kół Naukowych Uczelni Medycznych; V International Students' Conference of Young Medical Researches. Wrocław, 09-11.04.2015 Wrocław 2015, Studenckie Towarzystwo Naukowe Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu, s.64 poz.158, 978-83-942024-0-8.
10. Klasyfikacja komórek w badaniach cytotoksyczności z wykorzystaniem sieci neuronowych. Benita Kostrzewa, Arleta Staszuk, Małgorzata Batycka, Ewa Karuga-Kuźniewska. W: I Ogólnopolska Konferencja Doktorantów Nauk o Życiu - BioOpen. Łódź, 20-22 kwietnia 2015 r. Książka abstraktów, s.203.
11. Komputerowe wspomaganie analizy rozmazu krwi. Arleta Staszuk, Benita Kostrzewa, Jacek Kwiatkowski, Ryszard Tadeusiewicz, Ewa Karuga-Kuźniewska, Małgorzata Kuliszkievicz-Janus, Zbigniew Rybak. W: Konferencja BioMedTech Silesia 2015 - Sesja Doktor. [Zabrze, 24 kwietnia 2015 r.]. Referaty - streszczenia [online], poz.13, [Dostęp 10.05.2016]. Dostępny w: [http://biomedtech.eu/?page\\_id=227](http://biomedtech.eu/?page_id=227).
12. Komputerowe wykrywanie schorzeń narządu mowy. Arleta Staszuk, Benita Kostrzewa. W: II Ogólnopolska Konferencja Młodych Naukowców Nauk Przyrodniczych "Wkraczając w świat nauki". Wrocław, 10-11 września 2015 r. [CD-ROM] Wrocław 2015, Wydawnictwo Uniwersytetu Ekonomicznego, s.60, 978-83-7695-526-1.
13. Liposomy jako nośniki leków wykorzystujące nanotechnologię. Benita Kostrzewa, Arleta Staszuk, Małgorzata Batycka, Kamila Kotowicz. W: Puzel 2015 - IV Wrocławska Konferencja Studentów Nauk Technicznych i Ścisłych. Wrocław, 18-19 kwietnia 2015, s.53-54.

14. Metody logopedycznych badań przesiewowych. Arleta Staszuk, Benita Kostrzewa, Ryszard Tadeusiewicz. Nowa Audiofonol. 2015 T.4 nr 3 s.49, I Ogólnopolska Konferencja "Innowacje w otolaryngologii". Kołobrzeg, 17-19 września 2015 r. Streszczenia.
15. Metody terapii starczego zwyrodnienia plamki żółtej. Benita Kostrzewa, Arleta Staszuk, Małgorzata Osękowska. W: II Ogólnopolska Konferencja Młodych Naukowców Nauk Przyrodniczych "Wkraczając w świat nauki". Wrocław, 10-11 września 2015 r. [CD-ROM] Wrocław 2015, Wydawnictwo Uniwersytetu Ekonomicznego, s.135, 978-83-7695-526-1.
16. Modele sztucznej zastawki żyłnej. Benita Kostrzewa. W: VIII Konferencja Naukowo-Szkoleniowa Doktorantów KND "BIOMED". Miłków, 13-15 marca 2015 r. Księga abstraktów, s.22.
17. Modelowanie mechanizmów wytwarzania mowy patologicznej. Arleta Staszuk, Benita Kostrzewa, Ryszard Tadeusiewicz. W: VI Sympozjum "Współczesna myśl techniczna w naukach medycznych i biologicznych". Wrocław, 19-20 czerwca 2015 r. Materiały konferencyjne Wrocław 2015, Oddział Polskiej Akademii Nauk we Wrocławiu, s.97-98, ryc., bibliogr. 6 poz, 978-83-934204-8-3.
18. Nagroda Nobla - wewnątrz system GPS mózgu. Kamila Kotowicz, Benita Kostrzewa, Małgorzata Batycka. W: III Wrocławski Dzień Mózgu 2015 [12 marca 2015]. Abstrakty [online], [Dostęp 03.09.2015]. Dostępny w: <http://dnimozgu.uni.wroc.pl/iii-wroclawski-dzien-mozgu-2015/>.
19. Nanotechnologia w biomedycynie. Benita Kostrzewa, Arleta Staszuk. W: II Ogólnopolska Konferencja Młodych Naukowców Nauk Przyrodniczych "Wkraczając w świat nauki". Wrocław, 10-11 września 2015 r. [CD-ROM] Wrocław 2015, Wydawnictwo Uniwersytetu Ekonomicznego, s.58, 978-83-7695-526-1.
20. Neuroprotetyka. Małgorzata Batycka, Kamila Kotowicz, Benita Kostrzewa. W: Puzel 2015 - IV Wrocławska Konferencja Studentów Nauk Technicznych i Ścisłych. Wrocław, 18-19 kwietnia 2015, s.180.
21. Ocena materiałów in vivo jako środek poprawy komfortu życia i zdrowia pacjentów (sesja plakatowa). Małgorzata Batycka, Benita Kostrzewa, Kamila Kotowicz, Radosław Rutkowski. W: VIII Studenckie Sympozjum Naukowe Wrocławskie Dni

Zdrowia Publicznego "Zarządzaj sprawnie zdrowiem...". Wrocław, 19-20 maja 2015 rok, s.35.

22. Przeciwdziałanie stygmatyzacji osób chorych psychicznie - czy kampanie społeczne są skuteczne?. Kamila Kotowicz, Benita Kostrzewa, Radosław Rutkowski, Małgorzata Batycka. W: VIII Studenckie Sympozjum Naukowe Wrocławskie Dni Zdrowia Publicznego "Zarządzaj sprawnie zdrowiem...". Wrocław, 19-20 maja 2015 rok, s.10.
23. Receptory  $\delta$ GABAA w zdrowiu i chorobie (sesja plakatowa). Radosław Rutkowski, Kamila Kotowicz, Benita Kostrzewa. W: VIII Studenckie Sympozjum Naukowe Wrocławskie Dni Zdrowia Publicznego "Zarządzaj sprawnie zdrowiem...". Wrocław, 19-20 maja 2015 rok, s.36.
24. Sposób biologicznej oceny wyrobów medycznych według serii norm PN-EN ISO 10993. Benita Kostrzewa, Ewa Karuga-Kuźniewska, Justyna Gabryś, Zbigniew Rybak. W: XII Sesja Naukowa z cyklu: "Wyzwania zarządzania jakością". Kraków, 22-24.04.2015. Materiały konferencyjne Kraków 2015, Polskie Towarzystwo Towaroznawcze, s.42, 978-83-940189-6-2.
25. Starcze zwyrodnienie plamki żółtej - kierunki badań. Benita Kostrzewa, Arleta Staszuk, Ryszard Tadeusiewicz, Ewa Karuga-Kuźniewska, Zbigniew Rybak. W: Konferencja BioMedTech Silesia 2015 - Sesja Doktor. [Zabrze, 24 kwietnia 2015 r.]. Referaty - streszczenia [online], poz.14, [Dostęp 10.05.2016]. Dostępny w: [http://biomedtech.eu/?page\\_id=227](http://biomedtech.eu/?page_id=227).
26. Substancje psychodeliczne w psychoterapii (sesja plakatowa). Radosław Rutkowski, Kamila Kotowicz, Benita Kostrzewa. W: VIII Studenckie Sympozjum Naukowe Wrocławskie Dni Zdrowia Publicznego "Zarządzaj sprawnie zdrowiem...". Wrocław, 19-20 maja 2015 rok, s.37.
27. Sztuczna zastawka żylna - problem do rozwiązania?. Benita Kostrzewa, Arleta Staszuk, Ewa Karuga-Kuźniewska, Zbigniew Rybak. W: VI Sympozjum "Współczesna myśl techniczna w naukach medycznych i biologicznych". Wrocław, 19-20 czerwca 2015 r. Materiały konferencyjne Wrocław 2015, Oddział Polskiej Akademii Nauk we Wrocławiu, s.57-58, bibliogr. 4 poz, 978-83-934204-8-3.

28. Sztuczna zastawka żylna - problemy konstrukcyjne = Artificial venous valve - design problems (Artificial venous valve - design problems). Benita Kostrzewa, Małgorzata Batycka. W: VII Interdyscyplinarna Konferencja Naukowa - TYGIEL 2015 "Interdyscyplinarność kluczem do rozwoju". Lublin, 21-22 marca 2015 roku. Abstrakty, s.141, 978-83-63768-62-1.
29. Telerehabilitacja osób z niesprawnością kończyny górnej. Arleta Staszuk, Benita Kostrzewa, Ryszard Tadeusiewicz, Ewa Karuga-Kuźniewska. W: VI Sympozjum "Współczesna myśl techniczna w naukach medycznych i biologicznych". Wrocław, 19-20 czerwca 2015 r. Materiały konferencyjne Wrocław 2015, Oddział Polskiej Akademii Nauk we Wrocławiu, s.95-96, ryc., bibliogr. 4 poz, 978-83-934204-8-3.
30. Wykorzystanie inżynierii tkankowej w modelach sztucznych zastawkach żylnych. Benita Kostrzewa, Arleta Staszuk, Ewa Karuga-Kuźniewska, Zbigniew Rybak. W: III Studencka Konferencja Biologii Medycznej "Biofuzje". Warszawa, 22-24 maja 2015. Księga abstraktów, s.56.
31. Zmiany w transmisji GABA-ergicznnej w zaburzeniach depresyjnych. Radosław Rutkowski, Kamila Kotowicz, Benita Kostrzewa, Małgorzata Batycka. W: III Studencka Konferencja Biologii Medycznej "Biofuzje". Warszawa, 22-24 maja 2015. Księga abstraktów, s.125.
32. (Bio)technologia przeszczepiania komórek hematopoetycznych. Kornelia Gajek, Benita Kostrzewa, Marek Ussowicz. W: Puzel 2016 - V Wrocławska Konferencja Studentów Nauk Technicznych i Ścisłych. Wrocław, 16-17 kwietnia 2016, s.85.
33. Chemopreventive effect of the emulsions made of oils from transgenic flax seeds. Results of in vitro study. Tomasz Gębarowski, Katarzyna Gębczak, Benita Wiatrak, Katarzyna Pelc, Anna Kulma, Tadeusz Czuj, Jan Szopa, Kazimierz Gąsiorowski. W: 2nd International Young Scientists Symposium "Plants in pharmacy and nutrition". Wrocław, 15-17 September 2016. Book of abstracts Wrocław 2016, Wrocław Medical University, s.80 poz.PS-24, 978-83-7055-591-7.
34. *Cistus incanus* i *Punica granatum* - charakterystyka i właściwości. Aleksandra Ślęzak, Helena Moreira, Benita Kostrzewa. W: Puzel 2016 - V Wrocławska Konferencja Studentów Nauk Technicznych i Ścisłych. Wrocław, 16-17 kwietnia 2016, s.86.

35. Granat *Punica granatum* - owoc o dobroczynnym wpływie na mięsień sercowy. Aleksandra Ślęzak, Helena Moreira, Benita Kostrzewa, Kornelia Gajek. W: Konferencja BioMedTech Silesia 2016 - Sesja Junior. [Zabrze, 8 kwietnia 2016 r.]. Referaty - streszczenia [online], poz.31, [Dostęp 10.05.2016]. Dostępny w: [http://biomedtech.eu/wp-content/uploads/2016/04/referaty\\_2016\\_junior\\_31.pdf](http://biomedtech.eu/wp-content/uploads/2016/04/referaty_2016_junior_31.pdf).
36. Immunomagnetyczna selekcja negatywna limfocytów  $\alpha/\beta$  TCR jako rozwiązanie terapeutyczne w przypadku braku zgodnego w HLA dawcy komórek hematopoetycznych (Negative immunomagnetic selection of  $\alpha/\beta$  TCR lymphocytes as a therapeutic solution if a HLA-matched donor is not available). Kornelia Gajek, Blanka Rybka, Renata Ryczan-Krawczyk, Benita Kostrzewa, Marek Ussowicz. W: VII Sympozjum "Współczesna myśl techniczna w naukach medycznych i biologicznych". Wrocław, 24-25 czerwca 2016 r. Materiały konferencyjne Wrocław 2016, Oddział Polskiej Akademii Nauk we Wrocławiu, s.27-28, summ, 978-83-942714-3-5.
37. Impact of fabric made from new varieties of flax plant on proliferation in vitro of human dermal fibroblasts. Tomasz Gębarowski, Helena Moreira, Anna Szyjka, Benita Wiatrak, Anna Kulma, Jan Szopa, Kazimierz Gąsiorowski. W: 2nd International Young Scientists Symposium "Plants in pharmacy and nutrition". Wrocław, 15-17 September 2016. Book of abstracts Wrocław 2016, Wrocław Medical University, s.81 poz.PS-25, 978-83-7055-591-7.
38. Ocena materiałów in vitro i in vivo. Benita Kostrzewa, Kornelia Gajek, Aleksandra Ślęzak. W: Puzzel 2016 - V Wrocławska Konferencja Studentów Nauk Technicznych i Ścisłych. Wrocław, 16-17 kwietnia 2016, s.91.
39. Wpływ emulsji olejów z nasion lnu transgenicznego na proliferację in vitro ludzkich linii nowotworowych i pierwszorzędowych hodowli komórek skóry = Impact of the emulsions made of oils from transgenic flax seeds on in vitro proliferation of cancer cell lines and on primary cultures of human skin cells (Impact of the emulsions made of oils from transgenic flax seeds on in vitro proliferation of cancer cell lines and on primary cultures of human skin cells). Tomasz Gębarowski, Katarzyna Gębczak, Benita Kostrzewa, K. Pelc, A. Kulma, T. Czuj, J. Szopa, Kazimierz Gąsiorowski. W: I Międzynarodowa Konferencja Naukowa "Człowiek - żywność - zdrowie". Wrocław, 11-12 marca 2016. Streszczenia - abstracts, s.[38-39].



40. *Cistus incanus* and *Punica granatum* as chemopreventive agents in cancer cell lines. Aleksandra Ślęzak, Helena Moreira, Anna Szyjka, Anna Wysoczańska, Benita Wiatrak, Kazimierz Gąsiorowski, Jan Oszmiański. W: III International Conference on Cell Biology. Kraków, 26-27 May 2017. Book of abstracts, s.102.
41. Hematoonkologia a zagrożenie osteoporozą. Anna Wysoczańska, Aleksandra Ślęzak, Benita Wiatrak, Kornelia Gajek. W: *Puzzle 2017 - VI Wroclawska Konferencja Studentów Nauk Technicznych i Ścisłych*. Wrocław, 1-2 kwietnia 2017, s.93-94 poz.13.
42. Inhibition of P-glycoprotein transporter function after incubation with *Cistus incanus* and *Punica granatum* extracts in V79 cell line. Aleksandra Ślęzak, Helena Moreira, Anna Szyjka, Anna Wysoczańska, Benita Wiatrak, Kazimierz Gąsiorowski, Jan Oszmiański. W: III International Conference on Cell Biology. Kraków, 26-27 May 2017. Book of abstracts, s.103.
43. Oporność wielolekowa nowotworów i charakterystyka białek transportowych. Aleksandra Ślęzak, Anna Wysoczańska, Benita Wiatrak, Kornelia Gajek. W: *Puzzle 2017 - VI Wroclawska Konferencja Studentów Nauk Technicznych i Ścisłych*. Wrocław, 1-2 kwietnia 2017, s.100 poz.28.
44. Assessment of body weight and growth among survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. Anna Wysoczańska-Klaczyńska, Aleksandra Ślęzak, Benita Wiatrak, Katarzyna Zabłocka-Słowińska, Joanna Roguska, Ewa Barg. W: European Association for Cancer Education Annual Meeting. Haifa, Israel, April 23-25, 2018, s.29 poz.20.
45. Changes in anthropometric parameters in patients during childhood acute lymphoblastic leukemia treatment. Aleksandra Ślęzak, Anna Wysoczańska-Klaczyńska, Benita Wiatrak, Katarzyna Zabłocka-Słowińska, Karolina Galant, Ewa Barg. W: European Association for Cancer Education Annual Meeting. Haifa, Israel, April 23-25, 2018, s.26 poz.17.
46. Correlation of viral opportunistic infections and acute graft versus host disease with the expression level of TLRs on T and NK lymphocytes after allo-HSCT in children. Kornelia Gajek, Benita Wiatrak, Aleksandra Ślęzak, Dorota Noworolska-Sauren, Blanka Rybka, Renata Ryczan-Krawczyk, Marek Ussowicz. W: *CYTO 2018 - 33rd*

Congress of the International Society for Advancement of Cytometry. Prague, April 28 - May 2, 2018. Abstract and program book, s.231-232 poz.350/B401.

47. Cyfrowa analiza obrazów mikroskopowych z wykorzystaniem dedykowanego oprogramowania. Benita Wiatrak, Aleksandra Ślęzak, Kazimierz Gąsiorowski, Tomasz Gębarowski. W: IX Sympozjum "Współczesna myśl techniczna w naukach medycznych i biologicznych". Wrocław, 22-23 czerwca 2018 r. Materiały konferencyjne Wrocław 2018, Oddział Polskiej Akademii Nauk we Wrocławiu, s.26-27, ryc., bibliogr. 2 poz, 978-83-942714-8-0.
48. Hodowle komórkowe w gradientowym urządzeniu mikrofluidalnym. Benita Wiatrak, Kazimierz Gąsiorowski, Roman Szafran. W: IX Sympozjum "Współczesna myśl techniczna w naukach medycznych i biologicznych". Wrocław, 22-23 czerwca 2018 r. Materiały konferencyjne Wrocław 2018, Oddział Polskiej Akademii Nauk we Wrocławiu, s.139-140, bibliogr. 3 poz, 978-83-942714-8-0.
49. Influence of cistus and pomegranate extracts on ROS generation in V79 cells. Aleksandra Ślęzak, Helena Moreira, Benita Wiatrak, J. Oszmiański, Kazimierz Gąsiorowski. W: 2nd Wrocław Scientific Meetings [Wrocław, 2nd March 2018] Wrocław 2018, Wydawnictwo Naukowe TYGIEL sp. z o.o, s.112 poz.P53, 978-83-65932-02-0.
50. Lymphocyte reconstitution after haploidentical hematopoietic stem cell transplantation in children. Kornelia Gajek, Aleksandra Ślęzak, Benita Wiatrak, Dorota Noworolska-Sauren, Blanka Rybka, Renata Ryczan-Krawczyk, Marek Ussowicz. W: CYTO 2018 - 33rd Congress of the International Society for Advancement of Cytometry. Prague, April 28 - May 2, 2018. Abstract and program book, s.309 poz.560/B400.
51. Toll-like receptor expression pattern on T- and NK-lymphocytes in children after allogenic stem cell transplantation is associated with viral infections and aGvHD incidence. Kornelia Gajek, Benita Wiatrak, Dorota Noworolska-Sauren, Blanka Rybka, Renata Ryczan-Krawczyk, Aleksandra Ślęzak, Marek Ussowicz. W: EBMT - 44th Annual Meeting of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. Lisbon, Portugal, 18-21 March 2018. Programme - scientific programme [on-line], poz.B334, [Dostęp 12.09.2018]. Dostępny w: <http://ebmt2018.org/scientific-programme>.

52. Zbiór modelowych linii komórkowych i zakres badań prowadzonych w KiZPNM = The collection of model cell lines and the scope of research executed in KiZPNM (The collection of model cell lines and the scope of research executed in KiZPNM). Anna Wysoczańska-Klaczyńska, Aleksandra Ślęzak, Helena Moreira, Benita Wiatrak, Ewa Barg. Eur.J.Transl.Clin.Med. 2018 Vol.1 suppl.4 s.49-50, II Krajowa Naukowo-Szkoleniowa Konferencja Biobanków Polskich "Próbki, kolekcje, dane w biobankowaniu". Wrocław, 11-12 października 2018 r.
53. Cell banking in the manufacture of advanced therapy medicinal products. Benita Wiatrak, Tomasz Gębarowski. Eur.J.Transl.Clin.Med. 2019 Vol.2 suppl.3 s.62, III Krajowa Naukowo-Szkoleniowa Konferencja Biobanków Polskich "Badania populacyjne i omiczne a rozwój biobankowania materiału biologicznego". Łódź, 6-8 listopada 2019 r.
54. Cytotoxic effect of Celastrol and Camptothecin on drug-resistant and drug-sensitive cancer cells. K. Wakulik, K. Tądel, M. Pawelska, K. Młynarska, Janusz Piasny, Benita Wiatrak, Impact of polyethylenimine on cell viability in culture of normal and cancer cells. Helena Moreira. W: 3rd Wrocław Scientific Meetings. Wrocław, 1st-2nd March 2019 Wrocław 2019, Wydawnictwo Naukowe TYGIEL sp. z o.o, s.177 poz.P123, 978-83-65932-64-8.
55. Impact of polyethylenimine on cell viability in culture of normal and cancer cells. K. Tądel, K. Wakulik, Benita Wiatrak, Helena Moreira. W: 3rd Wrocław Scientific Meetings. Wrocław, 1st-2nd March 2019 Wrocław 2019, Wydawnictwo Naukowe TYGIEL sp. z o.o, s.175 poz.P121, 978-83-65932-64-8.
56. Ocena parametrów antropometrycznych u osób leczonych z powodu ostrej białaczki limfoblastycznej (ALL) w okresie dzieciństwa i młodości. Ryzyko zespołu metabolicznego. Anna Wysoczańska-Klaczyńska, Aleksandra Ślęzak, Benita Wiatrak, Ewa Barg. W: XVI Konferencja Naukowa BioMedTech Silesia 2019. Zabrze, 05.04.2019 roku. Streszczenia : referaty - junior 2019 - student [online], poz.19.
57. Synteza i badania in vitro nowej klasy inhibitorów cyklooksygenazy o budowie pirolo[3,4-d]pirydazyonu. Łukasz Szczukowski, Aleksandra Redzicka, Benita Wiatrak, Katarzyna Gębczak, Tomasz Gębarowski, Aleksandra Marciniak, Edward Krzyżak. W: IV Symposium "Szkoła Chemii Medycznej". Wrocław, 25-27 września 2019 roku, poz.K-10, bibliogr. 4 poz.

58. The anthropometric parameters in survivors of acute lymphoblastic leukemia. Anna Wysoczańska-Klaczyńska, Aleksandra Ślęzak, Benita Wiatrak, Sylwia Płaczkowska, Ewa Barg. W: 3rd Wrocław Scientific Meetings. Wrocław, 1st-2nd March 2019 Wrocław 2019, Wydawnictwo Naukowe TYGIEL sp. z o.o, s.182 poz.P128, 978-83-65932-64-8.

## **7.2. Wystąpienia na krajowych lub międzynarodowych konferencjach naukowych po uzyskaniu stopnia doktora**

1. Ocena cytotoksyczności  $\beta$ -amyloidu i LPS na linii komórkowej neuronalnej (PC12) i mikrogleju (THP-1) [The assessment of  $\beta$ -amyloid and LPS cytotoxicity on neuronal (PC12) and microglial (THP-1) cell lines]. Katarzyna Balon, Benita Wiatrak, Ewa Barg, Kazimierz Gąsiorowski. W: XIII Międzynarodowa Konferencja "Psychogeriatrya 2019 - stan obecny". Wrocław, 29-30 listopada 2019 r, s.57.
2. Wpływ  $\beta$ -amyloidu na komórki linii neuronalnej (PC12) i mikrogleju (THP-1) preinkubowane z LPS [Effect of  $\beta$ -amyloid on neuronal (PC12) and microglia (THP-1) cells preincubated with LPS]. Benita Wiatrak, Katarzyna Balon, Ewa Barg, Kazimierz Gąsiorowski. W: XIII Międzynarodowa Konferencja "Psychogeriatrya 2019 - stan obecny". Wrocław, 29-30 listopada 2019 r, s.56.
3. Czy biomarkery surowicy krwi mogą zastąpić endoskopową ocenę zaawansowania eozynofilowego zapalenia przełyku w dobie pandemii COVID-19? (Could serum biomarkers replace the endoscopic assessment of the intensity of eosinophilic esophagitis in the age of the COVID-19 pandemic?). Joanna Sarbinowska, Benita Wiatrak, Dorota Waśko-Czopnik. W: I Ogólnopolska Doktorancka Konferencja Interdyscyplinarna. Wrocław, 19.09.2020 r. Księga abstraktów Wrocław 2020, s.10 poz.5.
4. Genotoxic effects of resveratrol, celastrol and camptothecin in mono- and combined therapy in colon cancer cells lines. Helena Moreira, Małgorzata Grzesik, Benita Wiatrak, Anna Szyjka, Ewa Barg. W: 4th International Wrocław Scientific Meetings. Wrocław, 09-10 October 2020 Wrocław 2020, Wydawnictwo Naukowe TYGIEL sp. z o.o, s.177, bibliogr. 4 poz, 978-83-66489-37-0.
5. New pyrrolo[3,4-*d*]pyridazinone derivatives as potential anti-inflammatory and analgesic agents. Design, synthesis, spectroscopic, in vitro and in silico evaluation. A.

Zborowska, P. Zając, K. Potyrak, K. Peregrym, Benita Wiatrak, Łukasz Szczukowski. W: 4th International Wrocław Scientific Meetings. Wrocław, 09-10 October 2020 Wrocław 2020, Wydawnictwo Naukowe TYGIEL sp. z o.o, s.272-273, bibliogr. 5 poz, 978-83-66489-37-0.

6. Serum biomarkers in the diagnostics of patients with suspected eosinophilic esophagitis - preliminary report. Joanna Sarbinowska, Dorota Waśko-Czopnik, Benita Wiatrak. *Unit.Eur.Gastroenterol.J.* 2020 Vol.8 no.8 suppl. s.189 poz.P0095, bibliogr. 8 poz, 28th United European Gastroenterology Week Virtual 2020. DOI: 10.1177/2050640620927345
7. Chemistry, oxidative stability and bioactivity of cold pressed prickly pear, pomegranate and blackcurrant seed oil. Magdalena Grajzer, Paula Kusiakiewicz, Benita Wiatrak, Anna Wojakowska, Łukasz Marczak, Anna Kulma, Anna Prescha. W: 5th International Symposium on Phytochemicals in Food and Medicine (5-ISPMF). Nanchang, China, August 25 - September 01 2021. Abstracts, s.157 poz.OL53.
8. Chitin-based skeleton of porifera origin as a functional 3D scaffold for tissue engineering. Tomasz Machałowski, Agnieszka Rusak, Joanna Idaszek, Benita Wiatrak, Adrian Chlanda, Marcin Helijak, Wojciech Świążkowski, Marzenna Podhorska, Teofil Jesionowski. W: XXVI Conference of Polish Chitin Society "New aspects on chemistry and application of chitin and its derivatives". Online, September. 23-24th, 2021 Toruń 2021, s.[19-20], bibliogr. 3 poz.
9. Comprehensive studies on new, potent COX-2 inhibitors based on 1,2,4-triazole derivatives of pyrrolo[3,4-d]pyridazinone. Łukasz Szczukowski, Edward Krzyżak, Benita Wiatrak, Paulina Jawień, Aleksandra Marciniak, Aleksandra Kotynia, Piotr Świątek. W: X Konwersatorium Chemii Medycznej. Lublin, 3-5 września 2021. Book of abstracts Lublin 2021, s.[121] poz.P72., bibliogr. 5 poz.
10. Imatinib-functionalized galactose hydrogels loaded with nanohydroxyapatite as a drug delivery system. Sobierajska P., Wiatrak Benita, Jawień P. [i in.], W: AMBRA 2022 : 1st International Conference on Advanced Materials for Bio-Related Applications. Wrocław, May 16-19, 2022. Book of abstracts, Wrocław 2022, Institute of Low Temperature and Structure Research of the Polish Academy of Sciences, s. poz.P-23, ISBN 978-83-939559-6-1

- 8. Wykaz udziału w komitetach organizacyjnych i naukowych konferencji krajowych lub międzynarodowych, z podaniem pełnionej funkcji**
- 9. Wykaz uczestnictwa w pracach zespołów badawczych realizujących projekty finansowane w drodze konkursów krajowych lub zagranicznych, z podziałem na projekty zrealizowane i będące w toku realizacji, oraz z uwzględnieniem informacji o pełnionej funkcji w ramach prac zespołów**

Przed uzyskaniem stopnia doktora

- Wykonawca zadań w projekcie pn. „Optymalizacja produktywności nowego lnu i jego zastosowanie jako źródła surowcowego preparatów biomedycznych”, Program Badań Stosowanych, NCBiR – nr grantu: PBS1/A9/17/2012 (projekt zrealizowany).

Po uzyskaniu stopnia doktora

1. Wykonawca zadań w projekcie finansowanym przez Narodowe Centrum Nauki pn. “Studies on the use of olfactory glial cells in the treatment of complete spinal cord injury in humans” – nr projektu 2012/06/M/NZ4/00138 (projekt zrealizowany).
2. Wykonawca zadań w projekcie pn. „Opracowanie metody pozyskiwania i izolacji mezenchymatycznych komórek zrębu (MSCs) z zębów na potrzeby regeneracji ubytków kostnych w stomatologii” realizowanych w ramach Poddziałania 4.1.1 Programu Operacyjnego Inteligentny Rozwój 2014-2020 współfinansowanego ze środków Europejskiego Funduszu Rozwoju Regionalnego – nr projektu POIR.04.01.01-00-0006/19 (projekt zakończony, oczekuje na rozliczenie).
3. Wykonawca zadań w projekcie pn. „Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu jako Regionalny Ośrodek Doskonałości w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu” realizowanym w ramach środków przyznanych przez Ministerstwo Edukacji i Nauki w programie „Regionalna Inicjatywa Doskonałości” (RID) – nr umowy 016/RID/2018/19 (projekt zakończony, oczekuje na rozliczenie).

**10. Wykaz członkostwa w międzynarodowych lub krajowych organizacjach i towarzystwach naukowych wraz z informacją o pełnionych funkcjach**

Po uzyskaniu stopnia doktora od roku 2020 członkostwo w następujących organizacjach:

- Polskie Towarzystwo Farmakologiczne – Oddział Wrocławski,
- Europejski Związek Towarzystw Farmakologicznych EPHAR,
- Międzynarodowa Unia Farmakologii Podstawowej i Klinicznej IUPHAR.

**11. Wykaz staży w instytucjach naukowych lub artystycznych, w tym zagranicznych, z podaniem miejsca, terminu, czasu trwania stażu i jego charakteru**

Przed uzyskaniem stopnia doktora

- 2015.01.05–2015.03.27 – staż naukowy w Pracowni Biologii Molekularnej Kliniki Transplantacji Szpiku, Onkologii i Hematologii Dziecięcej Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu.
- 2019.08.01–2019.08.02 – spotkanie naukowe z prof. Ying Li i dr Daqing Li w UCL Institute of Neurology w Londynie.

Po uzyskaniu stopnia doktora

- 2020.08.01–2020.08.20 – staż naukowy w National University of Life and Environmental Sciences of Ukraine, Department of Animal Anatomy, Kijów.

**12. Wykaz członkostwa w komitetach redakcyjnych i radach naukowych czasopism wraz z informacją o pełnionych funkcjach (np. redaktora naczelnego, przewodniczącego rady naukowej, itp.)**

Po uzyskaniu stopnia doktora

- Współedytor numeru specjalnego „Osteoporosis and Other Bone Tissue Disorders” w czasopiśmie *International Journal of Environmental Research and Public Health* (IF = 4,614).
- „Review Editor” sekcji „Biological Activities of Natural Products” w czasopiśmie *Frontiers in Natural Products*.

- Członek rady naukowej numeru 1/2021 (vol. 1) czasopisma Acta of Dental Bioengineering and Biomaterials (ISSN 2719-8006).

### 13. Wykaz recenzowanych prac naukowych lub artystycznych, w szczególności publikowanych w czasopismach międzynarodowych

Po uzyskaniu stopnia doktora

Lp.	Nazwa czasopisma	Wskaźnik wpływu IF*	Liczba manuskryptów
1	Medicina	2,948	1
2	International Journal of Environmental Research and Public Health	4,614	2
3	Brain Sciences	3,333	2
4	Nutrients	6,706	1
5	Genes	4,141	1
6	Pharmaceuticals	5,215	1
7	International Journal of Molecular Sciences	6,208	1
8	Biomedicines	4,757	1
9	Molecules	4,927	1
10	Frontiers in Natural Products	-	1
11	Frontiers in Public Health	6,461	1
12	Frontiers in Immunology	8,786	1
13	Bioengineered	6,832	1
14	Journal of Inflammation Research	4,631	1
15	Biomedicine & Pharmacotherapy	7,419	1
16	Pharmacological Reports	3,919	1

\*IF 2021



**14. Wykaz uczestnictwa w programach europejskich lub innych programach międzynarodowych**

**15. Wykaz udziału w zespołach badawczych, realizujących projekty inne niż określone w pkt. II.9**

Przed uzyskaniem stopnia doktora

- Wykonawca zadań w projekcie promotorskim „Badanie właściwości neuroprotektoryjnych i neuroregeneracyjnych związków naturalnych i syntetycznych na modelowe komórki neuronalne – PC12”, nr projektu: STM.D130.16.036.

Po uzyskaniu stopnia doktora

1. Wykonawca zadań w projekcie pn. „Bioaktywność oleju z poziomki (*Fragaria vesca* L.) tłoczonego na zimno i ekstrahowanego nadkrytycznym dwutlenkiem węgla” – projekt nr SUBK.D040.22.030 finansowany z subwencji przyznanej Uniwersytetowi Medycznemu we Wrocławiu.
2. Wykonawca zadań w ramach projektu pn. „Shades of deep purple under blue light – gomfreniny pozyskiwane biotechnologicznie z kultur komórkowych i tkankowych jako biofarmaceutyki o działaniu przeciwzapalnym” – projekt nr SUBK.D030.22.052 finansowany z subwencji przyznanej Uniwersytetowi Medycznemu we Wrocławiu.
3. Wykonawca zadań w ramach projektu pn. „Antyoksydacyjne właściwości związków koordynacyjnych, pochodnych peptydów z rodziny odilorhabdins i ich oddziaływanie z białkami” – projekt nr SUBK.D080.22.062 finansowany z subwencji przyznanej Uniwersytetowi Medycznemu we Wrocławiu.
4. Wykonawca zadań w ramach projektu pn. „Analiza procesów neurozapalnych i demielinizacyjnych w badaniach *in vitro* oraz *in vivo*” – projekt nr SUBK.D150.22.027 finansowany z subwencji przyznanej Uniwersytetowi Medycznemu we Wrocławiu.

**16. Wykaz uczestnictwa w zespołach oceniających wnioski o finansowanie badań, wnioski o przyznanie nagród naukowych, wnioski w innych konkursach mających charakter naukowy lub dydaktyczny**

### **III. WSPÓLPRACA Z OTOCZENIEM SPOŁECZNYM I GOSPODARCZYM**

#### **1. Wykaz dorobku technologicznego**

#### **2. Współpraca z sektorem gospodarczym**

##### Po uzyskaniu stopnia doktora

- 2021.09.01–2022.07.01 – Warsztaty dla pracowników Izerskiego Centrum Pulmonologii i Chemioterapii „Izer-Med.” dotyczące postępowania z materiałem histopatologicznym i cytologicznym w pracowni cytologicznej, technik wykonywania cytobloków oraz postępowania z płwociną oraz płynami z jam ciała.

#### **3. Wykaz uzyskanych praw własności przemysłowej, w tym uzyskanych patentów krajowych lub międzynarodowych**

##### Patent otrzymany po uzyskaniu stopnia doktora

- Roman Szafran, Kazimierz Gąsiorowski, Katarzyna Gębczak, **Benita Wiatrak**; Urządzenie mikrofluidalne do prowadzenia hodowli komórek w gradiencie substancji bioaktywnej, Pat.237365, 2020.

#### **4. Wykaz wdrożonych technologii**

#### **5. Wykaz wykonanych ekspertyz lub innych opracowań wykonanych na zamówienie instytucji publicznych lub przedsiębiorców**

#### **6. Wykaz udziału w zespołach eksperckich lub konkursowych**

##### Po uzyskaniu stopnia doktora

- od 2022 r. – członek Międzywydziałowego Zespołu ds. Dobrostanu Zwierząt, przy Centrum Badań Przedklinicznych Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu.

#### **7. Wykaz projektów artystycznych realizowanych ze środowiskami pozaartystycznymi**

#### IV. DANE NAUKOMETRYCZNE

##### 1. Punktacja za publikacje (Impact Factor oraz punkty MNiSW / MEiN)

		Liczba punktów MNiSW / MEiN		Impact factor (liczba prac)	
		całość	bez cyklu	całość	bez cyklu
A. Publikacje przed uzyskaniem stopnia doktora		<b>208</b>	<b>208</b>	<b>6,276</b> (5)	<b>6,276</b> (5)
B. Publikacje po uzyskaniu stopnia doktora	do 2018 roku:	-	-	<b>312,027</b> (57)	<b>286,053</b> (52)
	od 2019 roku:	<b>7120</b>	<b>6 610</b>		
<b>RAZEM:</b>		<b>7328</b>	<b>6 818</b>	<b>318,303</b> (62)	<b>292,329</b> (57)

##### 2. Liczba cytowań publikacji wnioskodawcy

- Liczba wszystkich cytowań: **313**.
- Liczba cytowań bez autocytaowań: **234**.

(wg Web of Science Core Collection z dnia 05.12.2022 r.)

##### 3. Indeks Hirscha

h-index = 9

(wg Web of Science Core Collection z dnia 05.12.2022 r.)



PODPIS ZAUFANY

BENITA MARIA

WIATRAK

22.01.2023 16:46:34 [GMT+1]

Dokument podpisany elektronicznie  
podpisem zaufanym

.....  
(podpis wnioskodawcy)