



UNIwersYTET MEDYCZNY
IM. PIASTÓW ŚLĄSKICH WE WROCŁAWIU

Autoreferat

Dr n. med. Maria Szymonowicz
Centrum Badań Przedklinicznych

WROCŁAW 2023

1. **Imię i nazwisko** Maria Krystyna Szymonowicz
2. **Posiadane dyplomy, stopnie naukowe lub artystyczne- z podaniem podmiotu nadającego stopień, roku ich uzyskania oraz tytułu rozprawy doktorskiej**

1967 r. - świadectwo dojrzałości, V Liceum Ogólnokształcące we Wrocławiu

1975 r. -stopień magistra biologii o specjalności biochemii, uzyskany na Wydziale Nauk Przyrodniczych Uniwersytetu Wrocławskiego

2003 r. - diagnosta laboratoryjny nr 00783 /PWZDL 08715 / 7558

2007 r.- stopień doktora nauk medycznych w dyscyplinie biologia medyczna o specjalności biochemia uzyskany na Wydziale Lekarskim Akademii Medycznej im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

Tytuł rozprawy doktorskiej: „Wpływ dimeru lizozymu na wybrane parametry krwi i proces gojenia ran u królików”

Promotor: prof. dr hab. n. med. Stanisław Pielka, Akademia Medyczna im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

Recenzenci: prof. dr hab. – kierownik Katedry i Zakład Biologii i Parazytologii Lekarskiej Akademii Medycznej im. Piastów Śląskich we Wrocławiu oraz prof. dr hab. Jan Kurysko – kierownik Katedry Histologii i Embriologii Akademii Rolniczej we Wrocławiu

3. **Informacja o dotychczasowym zatrudnieniu w jednostkach naukowych lub artystycznych**

Po ukończeniu studiów na Uniwersytecie Wrocławskim na kierunku biologia w październiku 1975 r. podjęłam pracę w Zakładzie Chirurgii Eksperymentalnej i Badania Biomateriałów Katedry i Kliniki Chirurgii Urazowej i Chirurgii Ręki Wydziału Lekarskiego Akademii Medycznej we Wrocławiu, na stanowisku specjalisty nauko-technicznego, później starszego specjalisty na którym pracuję do chwili obecnej. Przynależność jednostki w strukturze uczelni ulegała ewaluacji. Zakład Chirurgii Eksperymentalnej i Badania Biomateriałów został jednostką samodzielną na Wydziale Lekarskim Szkolenia Podyplomowego, później na Wydziale Lekarsko-Stomatologicznym. Po restrukturyzacji jednostek na uczelni w roku 2021 zostało utworzone Centrum Badań Przedklinicznych Uniwersytetu Medycznego im Piastów Śląskich we Wrocławiu.

4. Omówienie osiągnięć naukowych, 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 2021 r. poz. 478 z późn. zm)

4.1. Tytuł osiągnięcia naukowego

"Dobór metodyki badawczej w ocenie *in vitro* biozgodności wybranych biomateriałów - propozycje własne"

4.2. Wykaz opublikowanych artykułów stanowiących osiągnięcie naukowe

Osiągnięciem naukowym będącym podstawą do ubiegania się o nadanie stopnia doktora habilitowanego, jest cykl 12 oryginalnych powiązanych tematycznie artykułów naukowych z lat 2009-2021. Łączna punktacja osiągnięcia naukowego, według listy Journal Citation Reports (JCR) zgodnie z rokiem publikowania, wynosi 14,420 pkt. Impact Factor, zaś punktacja MNiSW/MEiN wynosi 358pkt. We wszystkich 12 pracach przedstawionego cyklu jestem pierwszym autorem.

1. **Szymonowicz Maria**, Pielka Stanisław, Paluch Danuta, Żywicka Bogusława, Karuga Ewa, Obłąkowska Dorota, Błazewicz Stanisław: Badania oddziaływania kompozytu węglowo-krzemowego na elementy morfotyczne krwi = Studies of composite carbon/silicon reaction on cellular morphotic element of blood, Engineering of Biomaterials / Inżynieria Biomateriałów, 2009, vol. 12, nr 89-91, s. 130-134

IF: -, MNiSW/KBN: 9,0

Mój wkład w powstanie pracy polegał na: stworzeniu koncepcji projektu (rola wiodąca), autorstwie badań, organizacji stanowiska badawczego, opracowaniu procedury badawczej, analizie i interpretacji merytorycznej wyników badań (rola wiodąca), przeglądzie piśmiennictwa, opracowaniu manuskryptu (rola wiodąca), zapewnieniu integralności całego projektu, przyjęciu świadomej odpowiedzialności za wszystkie aspekty pracy.

2. **Szymonowicz Maria**, Pielka Stanisław, Paluch Danuta, Żywicka Bogusława, Karuga Ewa, Obłąkowska Dorota, Błazewicz Stanisław: Wpływ materiałów węglowych na krzepnięcie krwi = Influence of carbon materials on blood coagulation, Engineering of Biomaterials / Inżynieria Biomateriałów, 2009, vol. 12, nr 89-91, s. 135-139

IF: -, MNiSW/KBN: 9,0

Mój wkład w powstanie pracy polegał na: stworzeniu koncepcji projektu (rola wiodąca), autorstwie badań, organizacji stanowiska badawczego, opracowaniu procedury badawczej, analizie i interpretacji merytorycznej wyników badań (rola wiodąca), przeglądzie piśmiennictwa, opracowaniu manuskryptu (rola wiodąca), zapewnieniu integralności całego projektu, przyjęciu świadomej odpowiedzialności za wszystkie aspekty pracy.

3. **Szymonowicz Maria**, Janus Andrzej, Pielka Stanisław, Obłąkowska Dorota, Błazewicz Stanisław: Wpływ węgla pirolitycznego na parametry morfologiczne krwi = Effect of pyrolytic carbon on the morphological parameters of blood, Engineering of Biomaterials / Inżynieria Biomateriałów, 2010, vol. 13, nr 96-98, s. 83-87

IF: -, MNiSW/KBN: 9,0

Mój wkład w powstanie pracy polegał na: stworzeniu koncepcji projektu (rola wiodąca), autorstwie badań, organizacji stanowiska badawczego, opracowaniu procedury badawczej, analizie i interpretacji merytorycznej wyników badań (rola wiodąca), przeglądzie piśmiennictwa, opracowaniu manuskryptu (rola wiodąca), zapewnieniu integralności całego projektu, przyjęciu świadomej odpowiedzialności za wszystkie aspekty pracy.

4. **Szymonowicz Maria**, Rybak Zbigniew, Paluch Danuta, Marycz Krzysztof, Kaliński Krzysztof, Błazewicz Stanisław: Badania interakcji powierzchni węgla pirolitycznego z komórkami i białkami krwi, Polimery w Medycynie, 2013, vol. 43, nr 3, s. 165-173

IF: -, MNiSW/KBN: 6,0

Mój wkład w powstanie pracy polegał na: stworzeniu koncepcji projektu (rola wiodąca), autorstwie badań, organizacji stanowiska badawczego, opracowaniu procedury badawczej, analizie i interpretacji merytorycznej wyników badań (rola wiodąca), przeglądzie piśmiennictwa, opracowaniu manuskryptu (rola wiodąca), zapewnieniu integralności całego projektu, przyjęciu świadomej odpowiedzialności za wszystkie aspekty pracy.

5. **Szymonowicz Maria**, Frączek-Szczypta Aneta, Rybak Zbigniew, Błazewicz Stanisław: Comparative assessment of the effect of carbon-based material surfaces on blood clotting activation and haemolysis, Diamond and Related Materials, 2013, vol. 40, s. 89-95, DOI:10.1016/j.diamond.2013.10.002

IF: 1,572, MNiSW/KBN: 30

Mój wkład w powstanie pracy polegał na: stworzeniu koncepcji projektu (rola wiodąca), autorstwie badań, organizacji stanowiska badawczego, opracowaniu procedury badawczej,

analizie i interpretacji merytorycznej wyników badań (rola wiodąca), przeglądzie piśmiennictwa, opracowaniu manuskryptu (rola wiodąca), zapewnieniu integralności całego projektu, przyjęciu świadomej odpowiedzialności za wszystkie aspekty pracy.

6. **Szymonowicz Maria**, Rybak Zbigniew, Witkiewicz Wojciech, Pezowicz Celina, Filipiak Jarosław: In vitro hemocompatibility studies of (poly(L-lactide) and poly(L-lactide-co-glycolide) as materials for bioresorbable stents manufacture, *Acta of Bioengineering and Biomechanics*, 2014, vol. 16, nr 4, s. 131-139, DOI:10.5277/ABB-00055-2014-03

IF: 0,894, MNiSW/KBN: 15

Mój wkład w powstanie pracy polegał na: stworzeniu koncepcji projektu (rola wiodąca), autorstwie badań, organizacji stanowiska badawczego, opracowaniu procedury badawczej, analizie i interpretacji merytorycznej wyników badań (rola wiodąca), analizie statystycznej, przeglądzie piśmiennictwa, opracowaniu manuskryptu (rola wiodąca), zapewnieniu integralności całego projektu, przyjęciu świadomej odpowiedzialności za wszystkie aspekty pracy.

7. **Szymonowicz Maria**, Rybak Zbigniew, Frączek-Szczypta Aneta, Paluch Danuta, Rusak Agnieszka, Nowicka Katarzyna, Błażewicz Marta: Haemocompatibility and cytotoxic studies of non-metallic composite materials modified with magnetic nano and microparticles, *Acta of Bioengineering and Biomechanics*, 2015, vol. 17, nr 3, s. 49-58, DOI:10.5277/ABB-00076-2014-02

IF: 0,767, MNiSW/KBN: 15

Mój wkład w powstanie pracy polegał na: stworzeniu koncepcji projektu (rola wiodąca), autorstwie badań, organizacji stanowiska badawczego, opracowaniu procedury badawczej, analizie i interpretacji merytorycznej wyników badań (rola wiodąca), przeglądzie piśmiennictwa, opracowaniu manuskryptu (rola wiodąca), zapewnieniu integralności całego projektu, przyjęciu świadomej odpowiedzialności za wszystkie aspekty pracy.

8. **Szymonowicz Maria**, Kucharska Magdalena, Wiśniewska-Wrona Maria, Dobrzyński Maciej, Kołodziejczyk Kamila, Rybak Zbigniew: The evaluation of resorbable haemostatic wound dressings in contact with blood in vitro, *Acta of Bioengineering and Biomechanics*, 2017, vol. 19, nr 1, s. 151-165, DOI:10.5277/ABB-00523-2015-04

IF: 0,964, MNiSW/KBN: 15

Mój wkład w powstanie pracy polegał na: stworzeniu koncepcji projektu (rola wiodąca), autorstwie badań, organizacji stanowiska badawczego, opracowaniu procedury badawczej, analizie i interpretacji merytorycznej wyników badań (rola wiodąca), przeglądzie piśmiennictwa, opracowaniu manuskryptu (rola wiodąca), zapewnieniu integralności całego projektu, przyjęciu świadomej odpowiedzialności za wszystkie aspekty pracy.

9. **Szymonowicz Maria**, Kazek-Kęsik Alicja, Sowa Maciej, Żywicka Bogusława, Rybak Zbigniew, Simka Wojciech: On influence of anodic oxidation on thrombogenicity and bioactivity of the Ti-13Nb-13Zr alloy, *Acta of Bioengineering and Biomechanics*, 2017, vol. 19, nr 2, s. 41-50, DOI:10.5277/ABB-00625-2016-03

IF: 0,964, MNiSW/KBN: 15

Mój wkład w powstanie pracy polegał na: stworzeniu koncepcji projektu (rola wiodąca), autorstwie badań, organizacji stanowiska badawczego, opracowaniu procedury badawczej, analizie i interpretacji merytorycznej wyników badań (rola wiodąca), analizie statystycznej, przeglądzie piśmiennictwa, opracowaniu manuskryptu (rola wiodąca), zapewnieniu integralności całego projektu, przyjęciu świadomej odpowiedzialności za wszystkie aspekty pracy.

10. **Szymonowicz Maria**, Korczyński Mariusz, Dobrzyński Maciej, Zawisza Katarzyna, Mikulewicz Marcin, Karuga-Kuźniewska Ewa, Żywicka Bogusława, Rybak Zbigniew, Wiglusz Rafał J.: Cytotoxicity evaluation of high-temperature annealed nanohydroxyapatite in contact with fibroblast cells, *Materials*, 2017, vol. 10, nr 6, art.590 [13 s.], DOI:10.3390/ma10060590

IF: 2,467, MNiSW/KBN: 35

Mój wkład w powstanie pracy polegał na: stworzeniu koncepcji projektu (rola wiodąca), autorstwie badań, organizacji stanowiska badawczego, opracowaniu procedury badawczej, analizie i interpretacji merytorycznej wyników badań (rola wiodąca), przeglądzie piśmiennictwa, opracowaniu manuskryptu (rola wiodąca), zapewnieniu integralności całego projektu, przyjęciu świadomej odpowiedzialności za wszystkie aspekty pracy.

11. **Szymonowicz Maria**, Rusak Agnieszka, Pajęczkowska Magdalena, Nowicka Joanna, Wiśniewska Kamila, Żywicka Bogusława, Rybak Zbigniew, Dobrzyński Maciej: Assessment of cytotoxic and antimicrobial activity of selected gingival haemostatic

agents - in vitro study, Acta of Bioengineering and Biomechanics, 2020, vol. 22, nr 3, s. 185-198, DOI:10.37190/ABB-01649-2020-03

IF: 1,073, MNiSW/KBN: 100

Mój wkład w powstanie pracy polegał na: stworzeniu koncepcji projektu (rola wiodąca), autorstwie badań, organizacji stanowiska badawczego, opracowaniu procedury badawczej, analizie i interpretacji merytorycznej wyników badań (rola wiodąca), przeglądzie piśmiennictwa, opracowaniu manuskryptu (rola wiodąca), zapewnieniu integralności całego projektu, przyjęciu świadomej odpowiedzialności za wszystkie aspekty pracy.

12. **Szymonowicz Maria**, Dobrzyński Maciej, Targońska Sara, Rusak Agnieszka, Rybak Zbigniew, Struszczyk Marcin H., Majda Jacek, Szymański Damian, Wigłusz Rafał J.: The influence of a knitted hydrophilic prosthesis of blood vessels on the activation of coagulation system - in vitro study, Nanomaterials, 2021, vol. 11, nr 6, art.1600 [17 s.], DOI:10.3390/nano11061600

IF: 5,719, MNiSW/KBN: 100

Mój wkład w powstanie pracy polegał na: stworzeniu koncepcji projektu (rola wiodąca), autorstwie badań, organizacji stanowiska badawczego, opracowaniu procedury badawczej, analizie i interpretacji merytorycznej wyników badań (rola wiodąca), analizie statystycznej, przeglądzie piśmiennictwa, opracowaniu manuskryptu (rola wiodąca), zapewnieniu integralności całego projektu, przyjęciu świadomej odpowiedzialności za wszystkie aspekty pracy.

4.3. Omówienie celu naukowego podjętych badań, osiągniętych wyników oraz wniosków wraz z omówieniem ich ewentualnego wykorzystania.

4.3.1. Wprowadzenie

Wyroby i materiały, które w procesie diagnozowania lub leczenia kontaktują się z organizmem człowieka muszą charakteryzować się odpowiednimi właściwościami biologicznymi. Wymagania stawiane materiałom i wyrobom medycznym stwarzają potrzebę prowadzenia szerokich badań fizykochemicznych, mechanicznych, biologicznych *in vitro* i *in vivo* oraz badań klinicznych. W planowaniu badań wyrobów przeznaczonych do kontaktu z organizmem należy wziąć pod uwagę ich przydatność do zamierzonego zastosowania, właściwości chemiczne, fizyczne, elektryczne, morfologiczne, mechaniczne i toksykologiczne. Potencjalne niebezpieczeństwo związane z zastosowaniem materiałów może obejmować

objawy krótkotrwałe – ostra toksyczność, działanie drażniące, uczulające, hemolityczne i trombogenne oraz objawy odległe – działanie toksyczne przewlekłe lub subchroniczne, uczulające, genotoksyczne, rakotwórcze, teratogenne.

Zapobieganie powstawaniu zakrzepów krwi na sztucznej powierzchni i poznanie ich przyczyn i mechanizmów powstawania, stanowi jeden z najpoważniejszych problemów dotyczących możliwości wytwarzania biomateriałów przeznaczonych dla kardiochirurgii, do zastępowania naturalnych elementów układu krwionośnego. Mimo znacznej ilości implantów przeznaczonych do kontaktu z krwią, żadne z dotychczas stosowanych materiałów nie spełniają w pełni oczekiwań lekarzy i pacjentów, stąd nadal trwają poszukiwania nowych atrombogenicznych materiałów syntetycznych. Każdy obcy materiał wprowadzony do organizmu wywołuje w nim reakcję tkankową. W wyniku zachodzenia procesu degradacji materiału, powstają produkty korozji lub biodegradacji, mogą one zmieniać odpowiedź tkankową i komórkową na biomateriał. W tym przypadku warstwa węgla np. na metalu, może poprawiać biogodność materiału (warstwa ochronna, zaporowa). Jednakże najczęściej biogodność materiału jest kontrolowana poprzez rodzaj, oraz chemiczny i fizyczny stan powierzchni.

Atrombogenność materiału zastosowanego do konstrukcji elementów pompy i całego układu czasowego protezowania, stanowi podstawowy warunek prawidłowego funkcjonowania takiego systemu. Właściwość ta jest również wymagana w odniesieniu do materiałów przeznaczonych do konstrukcji elementów zastępujących naczynia krwionośne, oraz stosowanych do budowy sztucznej zastawki serca tzw. biomateriały konstrukcyjne.

Biorąc pod uwagę klasyczny mechanizm powstawania zakrzepu, uwzględniający chemiczną reakcję utleniania fibrynogenu w wyniku, czego zachodzi jego polimeryzacja do fibryny, należy sądzić, że mechanizm ten może być również kontrolowany strukturą elektronową, heksagonalnej struktury węgla.

Mimo wielu prac dotyczących wykorzystania węgla w zastosowaniach kardiochirurgicznych jako materiału nietrombogenicznego, nadal jednak prowadzone są prace badawcze i doświadczalne, których celem jest próba otrzymania powierzchni niewymagającej stosowania leków przeciwzakrzepowych, upłynniających krew, u pacjentów po implantacji wszczepów naczyniowych oraz zastawek, sztucznych komór i protez serca, wykonanych z tego materiału.

Czyste pirolityczne formy węgla litego lub w postaci błony czy warstwy są stosowane w lecznictwie. Warstwy pirolitycznego węgla podobnie jak większość rodzajów syntetycznego węgla, można otrzymywać w różnych modyfikacjach, co sprawia że wachlarz ich zastosowań

w medycynie jest otwarty, a implanty modyfikowane węglem w coraz większym stopniu, spełniają wymagania stawiane przez nowoczesną medycynę.

Materiały do zaopatrywania uszkodzonych tkanek nie powinny działać cytotoksycznie, drażniąco, jak również wywoływać odczynów immunologicznych, niekorzystnych zmian morfologicznych i enzymatycznych w ranie. Powinny natomiast dobrze przylegać do rany, hamować krwawienie i stymulować regenerację uszkodzonych tkanek. Korzystną cechą byłaby również biodegradacja opatrunku w trakcie gojenia się rany, aby proces jego usuwania nie uszkadzał świeżej tkanki. Środki do hemostazy miejscowej działają poprzez mechaniczny ucisk na krwawiące miejsca, a także stanowią rusztowanie do powstania skrzepu. Ich wadą są wrażliwość na infekcje oraz powstanie nadmiernego odczynu tkankowego spowodowanego ich resorpcją. W związku z powyższym nadal trwają poszukiwania materiałów hemostatycznych o coraz większej biozgodności i lepszych parametrach hemostatycznych.

Od wielu lat obserwuje się rosnące zapotrzebowanie na preparaty opatrunkowe, oparte przede wszystkim na produktach naturalnych, dogodne i łatwe do stosowania, które oprócz podstawowych funkcji ochronnych przyczynią się do regeneracji i przyspieszenia gojenia uszkodzonych tkanek. Zakres w jakim powinien być scharakteryzowany dany materiał zależy od rodzaju samego materiału, jego zastosowania oraz funkcji danego materiału w wyrobie medycznym. Im bardziej zasadnicza jest jego rola, tym ważniejsze są właściwości tego materiału dla całości działania wyrobu i należy przeprowadzić bardziej szczegółowy program charakterystyki tego materiału.

Od wielu lat prowadzi się intensywne badania w kierunku opracowania skutecznych polimerowych materiałów hemostatycznych. Materiały o strukturze porowatej, przeznaczone na opatrunki hemostatyczne, posiadają dużą zdolność wchłaniania krwi, co powoduje aktywację płytek krwi i uczynnienie układu krzepnięcia, następstwem czego jest powstanie skrzepu i zatrzymanie krwawienia. Szybkość tego procesu zależy od składu chemicznego.

Zwężenie jednej lub więcej tętnic wieńcowych (doprowadzających krew do mięśnia sercowego) jest bezpośrednią przyczyną powszechnie występującej choroby wieńcowej. Miażdżycza powoduje odkładanie się w ścianach tętnic złogów tłuszczowych takich jak cholesterol, aminoglikany oraz komórek mięśni gładkich, tkanki łącznej i soli wapnia. Tworzą one blaszkę miażdżycową, która narastając zamyka otwór naczynia i blokuje przepływ krwi. Ten wieloczynnikowy proces związany jest z zaburzeniami procesu przemiany materii oraz zaburzeniami hormonalnymi. Stenty naczyniowe stanowią jedną z popularniejszych metod walki z zaawansowaną chorobą wieńcową. Te siatkowe, metalowe rurki operacyjnie wprowadzane są w zwężone chorobowo naczynia krwionośne, gdzie odkształcają się,

powracając do pierwotnych rozmiarów, udrażniając przepływ krwi. Stenty mają najczęściej strukturę siateczki, której splot może mieć różny wzór i kształt. Przeciwdziałają ponownym wczesnym zwężeniom i przyczyniają się do zachowania drożności naczynia po angioplastyce balonowej. W momencie wprowadzania do tętnicy stent jest złożony, a jego średnica pozwala na swobodne przesuwanie go w układzie naczyniowym. Po dotarciu do miejsca zwężenia tętnicy następuje jego rozprężenie i wszczepienie w ścianę naczynia.

W żywym organizmie krew jest najbardziej kompleksowym dynamicznym układem biologicznym, którego poszczególne elementy składowe zapewniają spełnianie podstawowych funkcji życiowych, takich jak transport tlenu, usuwanie czynników patogennych czy naprawa uszkodzonych tkanek. Dlatego też wszystkie wyroby medyczne kontaktujące się z krwią pośrednio lub bezpośrednio, muszą się charakteryzować biogodnością z krwią. Badania jakie powinny być wzięte pod uwagę we wstępnej ocenie biologicznej dla wszystkich kategorii wyrobów medycznych i czasów trwania kontaktu przedstawia Norma ISO 10993. 1-12: „Biologiczna ocena wyrobów medycznych” i są niezbędne w dopuszczeniu wyrobu do stosowania u ludzi. Przy planowaniu badań biologicznych należy przeanalizować dostępne wyniki badań jak i proponowane zastosowania nowego wyrobu. Jednym z ważniejszych wskaźników badaniem *in vitro* zgodności materiału z krwią jest badanie działania hemolitycznego. Pozwala ono wykazać toksyczne oddziaływanie materiałów z krwinkami czerwonymi i dokonać wstępnej ich selekcji przed zastosowaniem do badań klinicznych.

Duża liczba nowych materiałów medycznych wymaga zastosowania wstępnej selekcji potencjalnych biomateriałów i na tym etapie nieocenionym narzędziem są metody *in vitro*. Pozwalają one w krótkim czasie zweryfikować skuteczność poczynionej modyfikacji materiału, bądź zachowanie się nowych materiałów w kontakcie z komórkami lub tkankami w hodowli, na podstawie krótkotrwałych, wiarygodnych i powtarzalnych obserwacji.

Badania te stanowią integralną i nieodłączną część kompleksowej oceny biomateriałów *in vitro* i *in vivo*. Badania dotyczą działania hemolitycznego, aktywacji koagulologicznej, ocena układu krzepnięcia i fibrynolitycznego oraz czynników kontaktu, trombogenności ocena stopnia aktywacji, agregacji i adhezji składników krwi. oraz diagnostyki parametrów krwi jak również badania zmian morfologicznych oraz czynnościowych komórek krwi. Należą tu: 1. badania nad interakcją biomateriału z elementami morfotycznymi i białkami krwi; 2. badania nad wpływem stanu powierzchni biomateriałów na aktywację krwinek płytkowych i krzepnięcie krwi; 3. badania właściwości fizyko-chemicznych biomateriałów; 4. badania trombogenności: ocena stopnia aktywacji, agregacji i adhezji składników krwi; 5. badanie

zmian ilościowymi parametrów krwi i ich roli w ocenie resorbowalnych biomateriałów; 6. badania odpowiedzi komórkowej po stymulacji biomateriałami w warunkach *in vitro*.

Przeprowadzane badania pozwalają na wybranie biozgodnych biomateriałów o optymalnych właściwościach strukturalnych i fizykochemicznych charakteryzujące się właściwościami atrombogennymi oraz bioaktywnymi. Otrzymane wyniki badań przyczyniają się do opracowania technologii wytwarzania materiałów do stosowania w medycynie, co z jednej strony pozwala na opracowanie nowych materiałów biomedycznych, a z drugiej strony zaspokajanie potrzeb społecznych w działaniu na rzecz poprawy zdrowia społeczeństwa.

Stopień biozgodności, stabilność materiału w płynach ustrojowych i bezpośrednie oddziaływanie na składniki morfotyczne krwi związane są zarówno ze strukturą jak i chemiczną, i fizycznym stanem powierzchni wszczepu. Implanty zawsze w jakimś stopniu ulegają interakcji ze składnikami morfotycznymi i białkami krwi i oddziałują na proces krzepnięcia krwi. Biozgodność biomateriałów z krwią, hemozgodność, a zwłaszcza atrombogenność są właściwościami, wymaganiami określającymi ich przydatność jako wszczepy do układu krwionośnego.

Metodyka badawcza oparta jest na procedurach opracowanych o dane literaturowe, własne opracowania oraz obowiązujące międzynarodowe normy.

Celem prowadzonych przeze mnie badań jest dobór metodyki badań przy ocenie nowych biomateriałów implantacyjnych, które pozwolą wykazać, czy i w jakim stopniu materiał wpływa na hemozgodność, oddziałuje na składniki i białka krwi oraz wybranie materiału o optymalnych właściwościach atrombogennych (wszczepy naczyniowe) oraz trombogennych (wszczepy kostne).

4.3.2. Założenia cyklu publikacji

Biomateriały przeznaczone do czasowego i stałego kontaktu z organizmem powinny odznaczać się obojętnością biologiczną. W żywym organizmie krew jest najbardziej kompleksowym dynamicznym układem biologicznym. Jednym z ważniejszych wskaźników *in vitro* biozgodności materiału z krwią są badania działania hemolitycznego i aktywacji krzepnięcia krwi.

W Centrum Badań Przedklinicznych UMW – od ponad 40 lat koordynuję, nadzoruję i wykonuję badania przedkliniczne *in vitro* oraz badania eksperymentalne z użyciem zwierząt doświadczalnych. Główne kierunki badań to: badania działania cytotoksycznego, badania hemozgodności *in vitro* i *in vivo*, badania działania drażniącego i alergicznego, badania reakcji miejscowej po implantacji, badania toksyczności ogólnoustrojowej i działania pirogenego. Od

początku istnienia zajmuję się opracowywaniem nowych metod badawczych pozwalających na wnikliwą ocenę procesów biologicznych zachodzących w kontakcie biomateriału o odmiennym składzie chemicznym i strukturalnym z tkankami. Założono, że zaproponowana przeze mnie metodyka badawcza dobrze scharakteryzuje dany materiał przed kolejnym etapem jakim są badania kliniczne.

4.3.3. Charakterystyka poszczególnych publikacji tworzących osiągnięcie naukowe z uwzględnieniem podziału na wybrane grupy biomateriałów

MATERIAŁY WĘGLOWE

Publikacja pierwsza

Cel

W rezultacie stosowania różnych technik wytwarzania, oraz w zależności od stosowanego źródła węgla, można otrzymać węgiel o tej samej strukturze heksagonalnej, jednakże silnie zróżnicowany, zarówno pod względem parametrów strukturalnych jak i właściwości fizyko-chemicznych. Istotnym czynnikiem fizycznym, który może odgrywać ważną rolę w ocenie implantu przeznaczonego do kontaktu z krwią jest struktura elektronowa materiału węglowego. W tym znaczeniu o biogodności z krwią może decydować nie tylko powierzchnia, lecz również mikrostruktura materiału stosowanego do konstrukcji danej formy implantu. Materiały węglowe, dzięki dobrej tolerancji przez organizm, stanowią cenną grupę biomateriałów do praktycznego zastosowania w medycynie. Optymalne właściwości podłoża węglowego oraz lub zastosowanie pokrycia węglowego innego materiału o odpowiednich parametrach fizycznych, chemicznych i biologicznych w konstrukcji nowego układu, mogą stanowić interesujący, perspektywiczny materiał dla wyrobów do zastosowania w układzie krążenia organizmu. Jedną z metod leczenia choroby niedokrwiennej serca i w konsekwencji zapobiegania przedwczesnym zgonom jest poszerzenie światła tętnic przez wszczepienie stentów. Wszczepianie stentów wykonanych z materiału syntetycznego obciążone jest jednak ryzykiem występowania zjawiska wykrzepiania krwi w obrębie obcego ciała (implantu), co prowadzi niekiedy do ostrych zwężeń (restenozy), lub nawet zamknięć światła tętnic. Zmniejszenie liczby tego typu powikłań pooperacyjnych, próbuje się osiągnąć poprzez zastosowanie do produkcji w/w implantów, materiałów o niskiej trombogenności. Jego wybór jako materiału odniesienia podyktowany jest popularnością materiałów węglowych modyfikowanych krzemem w zastosowaniach kardiochirurgicznych. Badania wykonane w

ramach tematu badawczego AM, ST 611 p, t.: Ocena wpływu materiałów węglowych na aktywację układu krzepnięcia i proces hemolizy, oraz projektu Akademii Górniczo-Hutniczej, Wydziału Inżynierii Materiałowej i Ceramiki No. 11.11.160.256.

Materiał i metody

Do badań użyto kompozytu typu węgiel/krzem (C/Si). Materiał węglowy został wytworzony z kompozytu węgiel/węgiel modyfikowanego polimerem polisiloksanowym. Badania wykonano na krwi ludzkiej AB Rh⁺ pobranej na płyn konserwujący CPD (citrate-phosphate-dextrose, USP). Zgoda komisji bioetycznej AM we Wrocławiu (nr KB – 338/2008). Do badań użyto pełnej krwi, zagęszczonych erytrocytów oraz 10% zawiesiny erytrocytów.

Działania hemolitycznego określono poprzez oznaczenie odsetka. Parametry hematologiczne we krwi cytrynianowej określono po inkubacji z materiałem po 4 h i 24 h/ 37°C. W pełnej krwi oznaczono hemoglobinę pozakrwinkową, wartość hematokrytu (Ht), stężenie hemoglobiny (Hb), liczbę krwinek czerwonych (RBC) oraz wskaźniki czerwonych krwinek: średnią objętość krwinki czerwonej (MCV), średnią masę hemoglobiny w krwince czerwonej (MCH), średnie stężenie hemoglobiny w krwinkach czerwonych (MCHC) i rozkład krwinek czerwonych (RDW). Określono liczbę krwinek białych (WBC) z uwzględnieniem leukogramu: odsetka granulocytów (GRA), limfocytów (LYM) i monocytów (MON). Oznaczono liczbę krwinek płytkowych (PLT), średnią objętość płytek (MPV) i hematokryt płytkowy (PCT).

Wyniki i wnioski

W badaniach działania hemolitycznego kompozytu C/Si z użyciem krwi pełnej, mającej bezpośredni kontakt z powierzchnią materiału, wartość odsetka hemolizy nie przekroczyła wartości dopuszczalnej przez normę. W obrazie mikroskopowym krwinki czerwone miały postać echinocyta i tworzyły agregaty. Natomiast w badaniu z użyciem zagęszczonych krwinek czerwonych, mających kontakt zarówno z materiałem, jak i z płynem w którym inkubowano stwierdzone wartości odsetka hemolizy znacznie przekroczyły dopuszczalną wartość. W wyniku zmniejszenia wartości pH, a w wyniku uwolnienia hemoglobiny z krwinek czerwonych w obrazie mikroskopowym widoczne były jedynie cienie komórek (błony), które do siebie przylegały, tworząc mniejsze i większe agregaty. Parametry hematologiczne jak wartość Ht, WBC, PLT i stężenie Hb po 4 godz. kontaktu krwi cytrynianowej z materiałem były porównywalne do wartości kontrolnej. Stwierdzono nieznaczne zmniejszenie RBC. Po 24 h. we krwi stwierdzono istotne zmniejszenie wartości oznaczonych parametrów. Wartości wskaźników czerwonych krwinek, białych krwinek i płytek były w zakresie wartości referencyjnych tych parametrów. We krwi po kontakcie z materiałem stwierdzono

istotne zwiększenie hemoglobiny pozakrwinkowej po 4 i 24 h. W badaniach wyciągu wodnego z kompozytu C/Si stwierdzono zmniejszenie wartości pH, a zwiększoną przewodność elektryczną właściwą. W badaniach działania hemolitycznego kompozytu C/Si stwierdzono zróżnicowane wartości odsetka hemolizy w zależności od metody oznaczenia. Najmniejszą wartość odsetka hemolizy stwierdzono dla wyciągu z materiału i z użyciem rozcieńczonych krwinek czerwonych i pełnej krwi. Z zastosowaniem zagęszczonych krwinek czerwonych gdzie oceniany materiał był w stałym kontakcie z krwinkami, stwierdzono zwiększoną wartość odsetka oraz największe zmiany w obrazie mikroskopowym krwinek W pełnej krwi stwierdzono zmniejszenie wartości parametrów czerwonych krwinek (Hb, Ht, RBC), PLT i pH oraz zwiększenie stężenia Hb pozakrwinkowej.

Wykorzystanie uzyskanych wyników

Podstawowym badaniem in vitro zgodności materiału z krwią są badania działania hemolitycznego, które pozwalają na wykazanie toksycznego oddziaływania ocenianego materiału. W przeprowadzonym badaniu stwierdzono, że znaczące znaczenie ma czas kontaktu oraz forma zastosowania pełnej krwi do badań. Stwierdzone zmiany komórek w obrazie morfologicznym oraz zmniejszenie pH przyczyniły się do wprowadzenia oznaczania hemolizy z użyciem krwinek czerwonych nie rozcieńczonych, aby potwierdzić efekt ich hemolityczny. Wykazano, że jednak czasowy kontakt wyrobów o składzie materiałowym i strukturze fizykochemicznej nie może mieć zastosowania dla celów medycznych.

Publikacja druga i piąta

Cel

W pracy analizowano wpływ wybranych parametrów strukturalnych, fizycznych i chemicznych powierzchni materiałów węglowych, na hemolizę i aktywację krzepnięcia, które decydują o hemozgodności materiału przeznaczonego do kontaktu z krwią. Materiały węglowe, dzięki dobrej tolerancji przez organizm, stanowią cenną grupę biomateriałów. Ich właściwości mechaniczne mogą być zmienione w szerokim zakresie i są związane z *budową (materiały amfoteryczne i krystaliczne) oraz postacią (włókna, cienkie warstwy)* mikrostruktura. Mimo wielu prac dotyczących wykorzystania węgla w zastosowaniach kardiochirurgicznych jako materiału atrombogenicznego, nadal prowadzone są prace badawcze i doświadczalne, których celem jest otrzymania powierzchni niewymagającej stosowania leków przeciwzakrzepowych, upłynniających krew, u pacjentów po implantacji wszczepów naczyniowych (stenty, protezy naczyń i inne) oraz zastawek, sztucznych komór i protez serca, wykonanych z tego materiału.

Podjęto badania materiałów węglowych, mające strukturę grafitopodobną, różniące się właściwościami fizycznymi i strukturalnymi, między innymi porowatością i wielkością krystalitów. Badania finansowane w ramach projektu Akademii Górniczo-Hutniczej, Wydziału Inżynierii Materiałowej i Ceramiki No. 11.11.160.256 i AM ST 611 p.t: Ocena wpływu materiałów węglowych na aktywację układu krzepnięcia i proces hemolizy.

Materiał i metody

Badano cztery rodzaje czystych materiałów węglowych oraz jeden materiał węglowy modyfikowany krzemem. Wybrano materiały, mające strukturę grafitopodobną, różniące się parametrami d002, wielkością krystalitów, budową powierzchni w skali makroskopowej i mikroskopowej, oraz parametrami fizycznymi jak chropowatością, właściwościami mechanicznymi i elektrycznymi. Badano węgiel: reaktorowy, HOPG (wysoko-orientowany grafit pirolityczny anizotropowy), szkłopodobny otrzymany z żywicy fenolowo-formaldehydowej, magnetronowy, wytworzony techniką napylania magnetronowego oraz LTI (niskotemperaturowy izotropowy grafit pirolityczny)

Badania wykonano na krwi ludzkiej cytrynianowej. 0 Rh⁺ pobranej na płyn konserwujący CPD (cytrynian sodowy, kwas cytrynowy, glukoza dwuwodorofosforan sodowy). Zgoda komisji bioetycznej AM we Wrocławiu (nr KB – 338/2008). Proporcje materiału do krwi oraz czas kontaktu z pełną krwią i z zawiesiną erytrocytów dobrano doświadczalnie. Działanie hemolityczne, uszkadzające erytrocyty, wykonano poprzez pomiar indeksu i odsetka hemolizy oraz ocenę morfologiczną komórek. Badania proces krzepnięcia krwi przeprowadzono poprzez oznaczanie czasów krzepnięcia na powierzchni materiału oraz po bezpośrednim kontakcie z krwią.

Wyniki i wnioski

Oceniono materiały, mające strukturę grafitopodobną, różniące się właściwościami fizycznymi i strukturalnymi, między innymi porowatością, wielkością krystalitów. Próbkę węgla, przeznaczone do badań, zostały tak dobrane, aby otrzymać odpowiednio zróżnicowane parametry strukturalne i mikrostrukturalne. Z ocenianych materiałów węglowych węgiel reaktorowy charakteryzuje się największą porowatością i wielkością krystaloidów, co sprzyja penetracji płynu do wnętrza materiału. Działanie hemolityczne wszystkich materiałów węglowych mieściło się w zakresie wartości prawidłowych. Odsetek hemolizy, bez względu na rodzaj użytego materiału węglowego, nie przekroczył dopuszczalnej wartości 3%. Najniższą wartość odsetka hemolizy stwierdzono dla węgla szkłopodobnego, a najwyższą dla węgla reaktorowego. Wartości odsetka hemolizy dla węgla HOPG, magnetronowego i LTI były porównywalne i mieściły się w zakresie 0,77% - 0,90%. Poszczególne materiały węglowe

wykazywały niewielkie zróżnicowane oddziaływania na krwinki czerwone. Największe zmiany w wartościach indeksu i odsetka hemolizy oraz w obrazie erytrocytów stwierdzono dla węgla reaktorowego, a najmniejsze dla węgla LTI. Proces formowania skrzepu na powierzchni węgla LTI i węgla szkłopodobnego oraz czas krzepnięcia krwi po pełnym zanurzeniu w niej węgla LTI oraz węgla typu HOPG był wydłużony w porównaniu do pozostałych materiałów. Węgiel reaktorowy w kontakcie z krwią najbardziej skraca proces krzepnięcia krwi. Badania topografii powierzchni materiałów węglowych wykazały największe zmiany w obrazie powierzchni węgla reaktorowego, a najmniejsze LTI. Z ocenianych materiałów węgiel reaktorowy charakteryzuje się największą porowatością i wielkością krystaloidów. Sugeruje, to że właściwości fizykochemiczne i strukturalne powierzchni węgla reaktorowego, sprzyjają większej penetracji płynu do wnętrza materiału co najprawdopodobniej miało wpływ na wartości hemolizy oraz krzepnięcie krwi.

Wykorzystanie uzyskanych wyników

Przeprowadzone badania potwierdzają, że przy ocenie biogodności nowego materiału dla celów medycznych, niezbędna jest znajomość ich właściwości fizykochemicznych, powierzchniowych jak i mechanicznych. Interakcja biomateriałów z krwią jest bardzo ważnym zagadnieniem przy ocenie biomateriałów przeznaczonych do bezpośredniego, czasowego kontaktu z tkankami. Materiały te nie powinny wywoływać działania hemolitycznego oraz przyspieszać procesu aktywacji krzepnięcia krwi. Materiały węglowe charakteryzowały się zróżnicowanym nasileniem aktywacji procesów krzepnięcia krwi. Węgiel reaktorowy, który wyróżniał się najwyższym stopniem aktywacji, natomiast węgiel LTI wykazał istotne spowalnianie aktywacji krzepnięcia. Z przeprowadzonych badań wynika, że spośród ocenianych materiałów węglowych, węgiel typu LTI, wykazuje dobrą hemozgodność.

Publikacje i konferencje uzupełniające

Szymonowicz Maria, Rybak Zbigniew, Paluch Danuta, Marycz Krzysztof, Kaliński Krzysztof, Błażewicz Stanisław: Badania interakcji powierzchni węgla pirolitycznego z komórkami i białkami krwi, Polimery w Medycynie, 2013, vol. 43, nr 3, s. 165-173

Punkty MNiSW/MEiN: 6

Maria Szymonowicz, Andrzej Janus, Stanisław Pielka, Dorota Obłąkowska, Stanisław Błażewicz.: Wpływ węgla pirolitycznego na parametry morfologiczne krwi = Effect of pyrolytic carbon on the morphological parameters of blood Eng.Biomater. 2010 Vol.13 no.96-98; s.83-87

Pkt. MNiSW/KBN: 9.000

Szymonowicz M., Pielka S., Paluch D., Żywicka B., Obłąkowska D., Błażewicz S.: Badanie działania hemolitycznego materiałów węglowych. XVIII th Conference on Biomaterials in Medicine and Veterinary Medicine, 13 -16.11.2008 r Rytro.

Szymonowicz M., Pielka S., Paluch D., Żywicka B., Karuga E., Obłąkowska D., Błażewicz S.: Wpływ materiałów węglowych na krzepnięcie krwi. XIX th Conference on Biomaterials in Medicine and Veterinary Medicine, 15-18.10.2009 r Rytro.

Publikacja trzecia i czwarta

Cel

W pracy określono wpływu materiału węglowego o strukturze grafitu z naniesioną warstwą węgla pirolitycznego na składniki i białka krwi, które decydują o hemozgodności i właściwościach atrombogennych materiału przeznaczonego do kontaktu z krwią. Ocenę interakcji materiału węglowego przeprowadzono na podstawie zmian morfologicznych składników krwi oraz ilościowych zmian wybranych parametrów hematologicznych i układu krzepnięcia w badaniach *in vitro* w układzie statycznym i dynamicznym. W zastosowaniach medycznych szczególne znaczenie mają implanty, na których powierzchnia pokryta jest węglem pirolitycznym. Dobrą biozgodność z krwią dla węgla pirolitycznego uzyskuje się dzięki jego właściwościom powierzchniowym, a prawdopodobnie utrzymania statycznego ładunku powierzchniowego. Warstwy pirolitycznego węgla podobnie jak większość rodzajów syntetycznego węgla, można otrzymywać w różnych modyfikacjach, co sprawia że wachlarz ich zastosowań w medycynie jest otwarty, a implanty modyfikowane węglem w coraz większym stopniu, spełniają wymagania stawiane przez nowoczesną medycynę. Zaletą materiałów węglowych (otrzymanych na drodze pirolizy) jest możliwość kształtowania pożądanych właściwości fizycznych i chemicznych, poprzez odpowiedni dobór parametrów procesu technologicznego, bez konieczności wprowadzania dodatków modyfikujących. Dlatego została opracowana technologia wytwarzania nowego materiału węglowego, dla którego podłożem jest syntetyczny grafit pokryty warstwą węgla pirolitycznego, który podobnie jak jego składniki powinien odznaczać się obojętnością biologiczną.. Wstępne badania węgla pirolitycznego zostały przedstawione w publikacji 2 i 5..Badania finansowane w ramach badań własnych grantu UMW nr 1821 pt: „Badania interakcji składników morfotycznych i białek krwi po kontakcie z powierzchnią węgla pirolitycznego”.

Material i metody

Do badań użyto węgiel typu LTI (niskotemperaturowy izotropowy) – węgiel pirolityczny w postaci warstwy otrzymanej na podłożu z grafitu syntetycznego (LTI), drogą pirolizy metanu w temperaturze 1000 °C. Materiał został wytworzony w Katedrze Biomateriałów AGH w Krakowie w ramach współpracy naukowej. Badania wykonano na krwi ludzkiej AB Rh+ pobranej na płyn konserwujący CPD (citrate-phosphate-dextrose, USP). Pełną krew poddano czasowemu, bezpośredniemu kontaktowi z materiałem węglowym. Proporcje materiału do krwi cytrynianowej dobrano doświadczalnie. Działanie hemolityczne określono poprzez pomiar odsetka hemolizy, stężenia hemoglobiny pozakrwinkowej oraz ocenę morfologiczną erytrocytów, granulocytów, monocytów i limfocytów. Zmiany morfologiczne komórek, które mogą wynikać ze zmiany ich reaktywności oceniono na podstawie zdolności komórek jednojądrzastych krwi do tworzenia radialnej segmentacji jąder- badania spontanicznej i indukowanej radialnej segmentacji jąder (*Radial Segmentation – RS*) oraz zdolności leukocytów do fagocytozy (test fagocytarny z użyciem komórek drożdży *Saccharomyces cerevisiae*,) jak i aktywności metabolicznej neutrofilii - badania zdolności do redukcji błękitu nitrotetrazoliowego. Wpływ węgla pirolitycznego na pełną krew określono na podstawie ilościowych zmian wybranych parametrów hematologicznych i układu krzepnięcia. Badania wykonano dla krwi po inkubacji z materiałem w temp. 37°C przez 4 i 24 godz. oraz w układzie dynamicznym w temp. pokojowej przez 15, 30, 60, 90, i 120 min. Równolegle poddano ocenie krew bez materiału (grupa kontrolna), inkubowanej w takich samych warunkach co próby z ocenianym materiałem. Działanie hemostatyczne oceniono poprzez pomiar czasów krzepnięcia krwi, osocza jak i aktywności czynników kontaktu. Aktywację układu krzepnięcia zależnego od czynników kontaktu określono poprzez pomiar oznaczenie czasu częściowej tromboplastyny po aktywacji (APTT), jak i aktywności czynnika XII, IX, VIII. Aktywację układu krzepnięcia zależną od tromboplastyny tkankowej oceniono w oparciu o pomiar czasu protrombinowego (PT). Pomiarem łączącym obydwa układy był test TT- czas trombinowy. Badano również aktywność naturalnych inhibitorów: antytrombinę (ATIII) i białko C oraz stężenie fibrynogenu. Układ fibrynolityczny określono poprzez pomiar aktywności plazminogenu. Zmiany w parametrach morfologicznych krwi ocenione poprzez badanie układu czerwonokrwinkowego (hematokrytu, wskaźników czerwonokrwinkowych, stężenia hemoglobiny oraz liczby krwinek czerwonych), układu białokrwinkowego (liczby krwinek białych z uwzględnieniem leukogramu), układu płytkowego (liczby krwinek płytkowych, wskaźników płytkowych oraz zdolności płytek do agregacji). Badania topografii powierzchni materiału oraz morfologicznej składników krwi dokonano na podstawie badań mikroskopowych z zastosowaniem elektronowego mikroskopu skaningowego

Wyniki i wnioski

W badanie działania hemolitycznego bez względu na metodę oznaczenia hemolizy, stwierdzone wartości hemolizy nie przekroczyły wartości objętej normą. W obrazie mikroskopowym stwierdzono prawidłowy kształt składników krwi. Świadczy to o braku działania litycznego materiału na krwinki czerwone. W badaniach zmian morfologicznych (zdolność do tworzenia radialnej segmentacji jąder) oraz czynnościowych (zdolność do fagocytozy i produkcji aktywnych związków tlenu) leukocytów stwierdzono, że węgiel pirolityczny nie zmniejsza zdolności komórek jednojądrzastych do tworzenia radialnej segmentacji jądra oraz do redukcji błękitu nitrotetrazoliowego (NBT) przez granulocyty, natomiast nieznacznie zmniejsza proces fagocytozy granulocytów obojętnochłonnych. Wartości parametrów czerwonych krwinek we krwi po czasowym kontakcie z węglem pirolitycznym w temp. pokojowej oraz 37°C były porównywalne z wartościami w grupie kontrolnej. Liczba krwinek białych i płytkowych wykazywała tendencję spadkową po 30, 60 90 i 120 min. Największe różnice obserwowano po 60 min. i 90 min., a wydłużenie czasu badania do 120 min. nie wpłynęło istotnie na zmniejszenie liczby krwinek. Wartości były porównywalne oraz mieściły się w zakresie wartości referencyjnych lub nieznacznie je przekraczały. Badania układu krzepnięcia krwi wykonano po jej czasowej inkubacji z materiałem w temp. pokojowej w układzie dynamicznym. Oceniając układ krzepnięcia nie stwierdzono zmian w wartościach APTT, PT, TT, fibrynogenu oraz aktywności czynników F XII, F IX, F VIII jak i AT III, białka C i plazminogenu. Wartości pomiarowe były porównywalne i zbliżone do wartości w grupie kontrolnej. Samoistna agregacja krwinek płytkowych, oraz po dodaniu czynnika agregującego była prawidłowa. Świadczy to o tym, że kontakt materiału z krwią nie zaburzył funkcji czynnościowych krwinek płytkowych. Uzyskane wyniki badań pozwalają na stwierdzenie, że materiał pirolityczny w kontakcie z pełną krwią nie zmienia wartości pH krwi, nie wywołuje działania hemolitycznego, nie zmienia wartości parametrów układu czerwonych krwinek oraz czasów krzepnięcia w układzie zewnątrz - wewnątrz pochodnym, natomiast wpływa na wartości wskaźników układu białokrwinkowego i płytkowego.

Wykorzystanie uzyskanych wyników

Analiza wyników badań hemozgodności wykazała, że warstwa niskotemperaturowego pirolitycznego węgla izotropowego na podłożu z grafitu syntetycznego w kontakcie z pełną krwią nie wywołuje działania hemolitycznego, nie zmienia istotnie wartości parametrów układu czerwonych krwinek, białokrwinkowego i płytkowego oraz reaktywność komórek, ponadto nie wpływa na zmianę wartości czasu krzepnięcia w układzie krzepnięcia zależnego od czynników kontaktu jak i od tromboplastyny tkankowej oraz stężenia fibrynogenu,

plazminogenu jak i aktywności inhibitorów krzepnięcia, natomiast wydłuża czas krzepnięcia mierzony na powierzchni materiału przez co formowanie się skrzepu na niej przebiega wolniej. Zastosowanie powłoki węglowej o odpowiednich właściwościach fizycznych, chemicznych i biologicznych na podłożach o optymalnych właściwościach, w konstrukcji nowego układu, mogą stanowić perspektywiczny biomateriał z przeznaczeniem do czasowego bezpośredniego kontaktu z krwią. Warstwy węgla pirolitycznego na implantach może zapewnić biomateriałom wysoką biogodność i zmniejszyć ryzyko wykrzepiania krwi oraz odporność na degradację.

Publikacje i konferencje uzupełniające

Maria Szymonowicz, Andrzej Janus, Stanisław Pielka, Bogusława Żywicka, Dorota Obłąkowska, Stanisław Błażewicz.: Badania oddziaływania węgla pirolitycznego na wskaźniki czerwonekrwinkowe. Diagnostyka Laboratoryjna/Journal of Laboratory Diagnostics, 46, 2, 2010, Streszczenia s. 266. (zał. 3).

Maria Szymonowicz M, Andrzej Janus., Stanisław Pielka., Dorota Obłąkowska, Stanisław Błażewicz: Influence of pyrolytic carbon on the morphological parameters of blood. XVII Conference on 'Biomaterials in Medicine and Veterinary Medicine' October 11-14 2007, Rytro, Poland, Posters.

Maria Szymonowicz, Andrzej Janus, Stanisław Pielka, Bogusława Żywicka, Dorota Obłąkowska, Stanisław Błażewicz: Badania oddziaływania węgla pirolitycznego na wskaźniki czerwonekrwinkowe. XVII Zjazd Naukowy Polskiego Towarzystwa Diagnostyki Laboratoryjnej, Wisła 14-17.09 2010 r. 10. Maria Szymonowicz, Andrzej Janus, Stanisław Pielka, Danuta Paluch, Dorota Obłąkowska, Stanisław Błażewicz: Wpływ węgla pirolitycznego na aktywację układu krzepnięcia. XVII Zjazd Naukowy Polskiego Towarzystwa Diagnostyki Laboratoryjnej, Wisła 14-17. 09 2010 r.

MATERIAŁY RESORBOWALNE

Publikacja szósta

Cel

Celem podjętego zadania jest opracowanie konstrukcji, technologii wykonania oraz techniki implantowania "rodziny" biodegradowalnych stentów naczyniowych (PBSN) i stentów wieńcowych (PBSW). Zasadność opracowania biodegradowalnych stentów wynika z głównej idei zabiegu angioplastyki, której najważniejszym zadaniem jest zapobieganie rozwarstwieniu ściany naczynia oraz jej elastycznemu odkształceniu bezpośrednio po zabiegu. Spełnienie przez stent roli "rusztowania" jest najważniejsze w ciągu kilku dni po zabiegu. W późniejszym okresie nie pełni on już żadnej korzystnej roli, przeciwnie, jego obecność - jako ciała obcego - jest przyczyną wielu niekorzystnych zjawisk, tj. proliferacja śródbłonna naczyniowego,

prowadząca do restenozы oraz zakrzepica, prowadząca najczęściej do ostrych zespołów wieńcowych. Badania finansowano z umowy naukowo badawczej została przeprowadzona ocenę działania hemolitycznego nowych biodegradowalnych stentów w ramach projektu "WroVasc - Zintegrowane Centrum Medycyny Sercowo-Naczyniowej" którego zadaniem jest zintegrowanie wielośrodkowych badań przedklinicznych i zastosowanie nowych technologii medycznych i biotechnologii do kompleksowej diagnostyki, profilaktyki, leczenia i rehabilitacji chorych. Konsorcjum obejmuje dwadzieścia trzy zadania, w które zaangażowanych jest ponad dwustu badaczy z różnych ośrodków naukowych. W ramach tego projektu w zadaniu badawczym „Opracowanie nowej generacji biodegradowalnych stentów. Rozwój i doświadczenia związane z wytwarzaniem stentów wchłanianych do leczenia powikłań miażdżycy naczyń” zespół naukowców z Zakładu Inżynierii Biomedycznej i Mechaniki Eksperymentalnej Politechniki Wrocławskiej dokonał modyfikacji tych polimerów, dostosowując ich właściwości do potrzeb konstrukcji stentu i technologii ich wytwarzania. Badania biozgodności zostały wykonane w Zakładzie Chirurgii Eksperymentalnej i Badania Biomateriałów UM we Wrocławiu. Badania finansowane z tematu naukowo-badawczego UM 303/U52/2012.p.t: „Ocena cytotoksyczności sześciu wybranych polimerów na podstawie hodowli komórkowych *in vitro*, przy zastosowaniu linii komórkowych (fibroblasty) i biozgodności z krwią.” w ramach projektu „WROVASC - Zintegrowane Centrum Medycyny Sercowo-Naczyniowej” z Wojewódzkim Szpitalem Specjalistycznym we Wrocławiu.

Materiały i metody

Do badań użyto pięć PGLA (poli(l-laktyd-ko-glikolid). PLLA(polilaktyd), 35PU/PGLA mieszanka poliuretanu i PGLA w stosunku 85/15 36PU/PGLA mieszanka poliuretanu i PGLA w stosunku 85/15. i 37PU/PLLA mieszanka poliuretanu i PLLA w stosunku 85/15:, wytworzonych w postaci kraczków o średnicy 10 mm. Zakładzie Inżynierii Biomedycznej i Mechaniki Eksperymentalnej Politechniki Wrocławskiej. Zakres badań obejmował: badanie działania hemolitycznego oraz badania w kontakcie z krwią. Badania wykonano na krwi ludzkiej 0 Rh+ pobranej na płyn konserwujący CPD (cytrynian sodowy, kwas cytrynowy, glukoza, dwuwodorofosforan sodowy) (ang.*citrate-phosphate-dextrose,USP*), otrzymanej z Regionalnego Centrum Krwiodawstwa i Krwiolecznictwa we Wrocławiu.. Na badania uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej we Wrocławiu (nr KB 426/2012). Ze względu na niewielką ilość materiału do badań opracowano procedurę kontaktu materiału z krwią dobierając najmniejsze ilości z możliwością wykonania badań.

Badanie działania hemolitycznego wykonano z użyciem 10% krwi cytrynianowej oraz zagęszczonych erytrocytów otrzymanych z pełnej ludzkiej krwi., które inkubowano z

wyciągiem oraz materiałem. I następnie obliczono odsetek hemolizy. Badania w kontakcie z krwią dotyczyły badań hematologicznych, układu krzepnięcia i czasu rekalcynacji oraz stężenia hemoglobiny pozakrwinkowej. Badania wykonano po (4h i 24) h inkubacji krwi z materiałem oraz bez materiału - kontrola w temp. 37°C w układzie statycznym. Zmiany ilościowe parametrów hematologicznych oceniono przez oznaczenie wartości hematokrytu i wskaźników czerwonych takich jak ilość erytrocytów, wartość hematokrytu, stężenie hemoglobiny całkowitej i osoczowej, średnia objętość krwinki czerwonej, średniego stężenia hemoglobiny w krwince, wskaźnika średniej masy hemoglobiny w krwince oraz wskaźnika rozkładu objętości krwinek czerwonych. Zmiany ilościowe parametrów białokrwinkowych określono poprzez oznaczenie liczby krwinek białych oraz odsetka limfocytów, granulocytów obojętnochłonnych, a układu płytkowego poprzez oznaczenie liczby krwinek płytkowych

Badania układu krzepnięcia wykonano dla średnio bogatopłytkowym osoczu uzyskanym po czasowym (4h i 24h) kontakcie pełnej krwi cytrynianowej z polimerami. Aktywację osoczowego układu krzepnięcia zależnego od czynników kontaktu (układ wewnątrzpochodny) określono testem APTT, natomiast aktywację krzepnięcia zależną od tromboplastyny tkankowej (układ zewnątrzpochodny) oceniono w oparciu o test PT. Aktywację krzepnięcia zależną od czynników kontaktu oraz układu zależnego od tromboplastyny tkankowej, określoną jako wspólny tor, oceniono testem TT- czas trombinowy. Test TT wyznacza konwersję fibrynogenu w fibrynę i zależy od ilości fibrynogenu. Oznaczono również stężenie fibrynogenu oraz czas krzepnięcia krwi po uwapnieniu (czasu rekalcynacji). Ocena tych zmian posłużyła do określenia aktywacji układu krzepnięcia.

Wyniki i wnioski

W badaniach działania hemolitycznego z użyciem rozcieńczonej krwi oraz pełnej bez względu na metodę oznaczenia stwierdzone wartości hemolizy nie przekraczały wartości objętej normą. Obrazy morfologiczne krwinek czerwonych po czasowym kontakcie z polimerami był porównywalny. Natomiast z zastosowaniem zagęszczonych krwinek czerwonych wykazano dla polimeru 35 PU/PGLA, 36 PU/PGLA nieznaczne przekroczenie zakresu normy hemolizy. W obrazie morfologicznym krwinek czerwonych wykazano zmiany w kształcie komórek. Wartości hematokrytu, parametrów czerwonych stężenie Hb całkowitej i osoczowej oraz parametrów białokrwinkowych i płytkowych były zbliżone do wartości kontrolnych oraz nie przekroczyły wartości dopuszczalnych w normie. Obraz morfologiczny krwinek czerwonych był porównywalny do krwinek w kontroli

Oceniając osoczowy układ krzepnięcia dla pełnej krwi w czasie do 4 godz. kontaktu krwi z materiałem nie stwierdzono zmian w wartościach APTT, PT i TT oraz w stężeniu

fibrynogenu. Natomiast po 24 godz. obserwowano wydłużenie APTT, PT, TT oraz zmniejszenie stężenia fibrynogenu. Zmiany w wartościach parametrów były w zakresie wartości referencyjnych lub nieznacznie je przekraczały. Najmniejsze zmiany w wartościach parametrów stwierdzono dla polimeru 37 PU/PLLA.

W osoczu cytrynianowym po 2 godz. inkubacji z polimerami stwierdzono przedłużenie APTT i PT. Wartości TT i stężenie fibrynogenu były nie zmienione. Wydłużenie czasu kontaktu do 24 godz. wykazało zróżnicowanie pomiędzy polimerami i przedłużenie APTT, PT i TT bez wpływu na stężenie fibrynogenu. Największe zmiany wykazano dla polimeru 35 PU/PGLA, 36 PU/PGLA, a najmniejsze dla polimeru 37 PU/PLLA.

Badania czasu rekalcynacji również wskazują na aktywację krzepnięcia. Oceniane polimery skracają czas krzepnięcia. Najmniejsze zmiany stwierdzono 37 PU/PLLA.

Proces krzepnięcia najszybciej występuje dla polimeru 35 PU/PGLA następnie dla polimeru 36 PU/PGLA, PLLA, później PGLA, a najdłużej dla 37 PU/PLLA. Z ocenianych materiałów polimer 37 PU/PLLA nie wykazuje działania hemolitycznego oraz w najmniejszym stopniu aktywuje układ krzepnięcia w badaniach in vitro.

Wykorzystanie uzyskanych wyników

Wyniki oceny biologicznej in vitro badanych polimerów oraz zestawienie ich z wynikami badań właściwości mechanicznych pozwolą na wybranie materiału, czy też materiałów o optymalnych cechach, zapewniających realizację projektu stentu biodegradowalnego. W przyszłości, po wdrożeniu idei stentu bioresorbowalnego medycyna może zyskać nowoczesną technikę leczenia chorób naczyń krwionośnych rozszerzając zakres aplikacji, np. o najmłodszych pacjentów, będących w fazie wzrostu, dla których obecne stenty metalowe nie mają zastosowania. Stenty z polimerów biodegradowalnych stwarzają zatem szansę na uzyskanie nowej jakości w leczeniu powikłań miażdżycy naczyń, na poprawę odległych wyników zabiegów angioplastyki naczyniowej i zmniejszenie liczby powikłań. Wszystko to istotnie wpłynie na poprawę jakości procesu leczenia, jego skuteczność, a przede wszystkim zwiększy komfort samego pacjenta.

NANOMATERIAŁY WĘGLOWE

Publikacja siódma

Cel

Tematem badań było określenie hemozgodności niemetalicznych materiałów kompozytowych zawierających dodatkową fazę modyfikującą w postaci składnika o wymiarze

nanometrycznym. Problematyka ta związana jest z nową dziedziną badań nad nanomateriałami i nanomedycyną. Nanomedycyna zajmuje się sposobami tworzenia i wykorzystania cząstek o wymiarach nanometrycznych do diagnozowania i leczenia chorób. Z dziedziną tą świat medycyny wiąże duże nadzieje, szczególnie ze względu na potencjalne możliwości leczenia chorób, do tej pory uznawanych jako nieuleczalne. Wprowadzenie składnika w postaci nanocząstek do polimeru spowoduje zmianę właściwości fizykochemicznych powierzchni otrzymanych materiałów, a przede wszystkim zwilżalności i energii powierzchniowej oraz chropowatości. Badania finansowane w ramach zadania badawczego subwencji UMW ST-619 p.t: Badania hemozgodności niemetalicznych materiałów kompozytowych modyfikowanych nanocząsteczkami” oraz projektu Akademii Górniczo-Hutniczej, Wydziału Inżynierii Materiałowej i Ceramiki No. 11.11.160.256.

Material i metody

Do badań użyto materiały złożone z polimerów i nanocząstek w postaci folii wytworzonych w Katedra Biomateriałów Wydziału Inżynierii Materiałowej i Ceramiki AGH w Krakowie w ramach współpracy naukowej. Wykorzystane został polimer nieresorbowalny polisulfon (PSU) oraz dwie formy nanoskładników: jednościenne nanorurki węglowe (SWNT) oraz nanomagnetyt (Fe_3O_4). Badano folię z polisulfonu bez modyfikacji, folie z polisulfonu modyfikowaną 0,25% wag. lub 1% wag. nanomagnetytem, folie z polisulfonu modyfikowaną 1% wag. lub 2% wag. SWNT, folie z polisulfonu modyfikowana 1% wag. lub 2% wag. MWNT.

Wprowadzenie składnika w postaci nanocząsteczki spowodował zmianę właściwości fizycznych i chemicznych powierzchni utworzonej kompozycji. Badania fizykochemiczne obejmowały kreślenie zwilżalności oraz chropowatości powierzchni materiałów. Badania biologiczne in vitro dotyczą oceny toksyczności, działania hemolitycznego i działania koagulologicznego. Badania działania cytotoksycznego wykonana z użyciem fibroblastów L-929 (NCTC clone 929: CCL 1, American Type Culture Collection ATCC®). Określono przeżywalność i morfologię komórek po ich czasowym kontakcie z materiałami. Badania hemozgodności wykonano na ludzkiej krwi cytrynianowej na które uzyskano zgodę Lokalnej Komisji Bioetycznej we Wrocławiu.(No.KB-199/2011). Badano działanie hemolityczne po czasowym kontakcie pełnej krwi z powierzchnią materiału określając stopień hemolizy. Aktywację osoczonego układu krzepnięcia określono po czasowym kontakcie pełnej krwi z materiałem przez pomiary czasó krzepnięcia.

Wyniki

Oceniając przeżywalność i morfologię komórek hodowli nie stwierdzono działania cytotoksycznego badanych modyfikowanych stopów tytanu. Oceniając układ krzepnięcia

zależny od tromboplastyny tkankowej (układ zewnątrzpochodny) oraz czas trombinowy po czasowym kontakcie z badanymi materiałami nie stwierdzono istotnych zmian w wartościach czasów krzepnięcia. Wartości pomiarowe były porównywalne i zbliżone do kontroli. Natomiast wartości pomiarowe układu krzepnięcia zależnego od czynników kontaktu (APTT i CT) stwierdzone dla poszczególnych materiałów nieznacznie różniły się między sobą oraz w porównaniu do wartości materiału kontrolnego. Stwierdzone różnice pozwolą na dokonanie określenia zastosowania badanych materiałów

Wykorzystanie uzyskanych wyników

Przeprowadzone badania pozwoliły na wybranie biozgodnych stopów tytanu modyfikowanych powierzchniowo o optymalnych właściwościach strukturalnych i fizykochemicznych charakteryzujące się właściwościami atrombogennymi oraz bioaktywnymi. Otrzymane wyniki badań przyczynią się również do opracowania technologii polerowania elektrolitycznego i pasywacji bezwanadowych stopów tytanu stosowanych w medycynie, co z jednej strony pozwala na opracowanie nowych materiałów biomedycznych, a z drugiej strony zaspokajanie potrzeb społecznych w działaniu na rzecz poprawy zdrowia społeczeństwa.

OPATRUNKI HEMOSTATYCZNE

Publikacja ósma

Cel

Ocena właściwości hemostatycznych resorbowalnych opatrunków z polimerów naturalnych w kontakcie z pełną krwią w badaniach *in vitro* oraz dokonanie selekcji modelowych opatrunków pod względem właściwości hemostatycznych.

Materiały o strukturze porowatej, przeznaczone na opatrunki hemostatyczne, posiadają dużą zdolność wchłaniania krwi, co powoduje aktywację płytek krwi i uczynnienie układu krzepnięcia, następstwem czego jest powstanie skrzepu i zatrzymanie krwawienia. Szybkość tego procesu zależy od składu chemicznego materiału, struktury i właściwości powierzchni jak również składu krwi. Sprawnie działający układ hemostazy może być nie wystarczający dla zatrzymania utraty krwi. Z tego powodu do użytku medycznego wprowadzono szereg środków do szybkiego tamowania krwawienia, działających miejscowo hemostatycznie

Zatrzymywanie krwawienia przez materiały hemostatyczne polega na mechanicznym ucisku powierzchni rany na którym może dość do tworzenia się i obkurczenia skrzepu. i Badania w kierunku opracowania skutecznych resorbowanych polimerowych materiałów

hemostatycznych do szybkiego tamowania prowadzone są w ramach projektów Moratex jak i

Badania nowych opatrunków przeprowadzono w ramach projektu „Hemostatyczny, resorbowalny opatrunek z polimerów naturalnych” – Hemoguard (Nr UMED-Gr-2/BS/NCBiR/2013) realizowanego w ramach Programu Badań Stosowanych Nr PBS1/B7/5/2/2012 - grant finansowany z NCB i R, Politechnika Łódzka zadanie 4: Selekcja modelowych opatrunków w zakresie właściwości hemostatycznych.

Od wielu lat prowadzi się intensywne badania w kierunku opracowania skutecznych polimerowych materiałów hemostatycznych. Materiały o strukturze porowatej, przeznaczone na opatrunki hemostatyczne, posiadają dużą zdolność wchłaniania krwi, co powoduje aktywację płytek krwi i uczynnienie układu krzepnięcia, następstwem czego jest powstanie skrzepu i zatrzymanie krwawienia. Szybkość tego procesu zależy od składu chemicznego materiału, struktury i właściwości powierzchni

Materiał i metody

Badaniom poddano 4 rodzaje, opracowanych w ramach projektu, próbek materiałów opatrunkowych w formie proszku: FDR/L Chit/Alg, FDR/L Chit/Alg/CMC, FDR/R Chit/Alg, FDR/R Chit/Alg/CMC oraz opatrunki wzorcowe: CeloxTM, QuikClot ACS+TM w postaci kulek oraz QuikClot ACS+TM w postaci proszku. Badania wykonano na krwi ludzkiej 0 Rh+ pobranej na płyn konserwujący CPD (cytrynian sodowy, kwas cytrynowy, glukoza, dwuwodorofosforan sodowy), otrzymanej do badań naukowych z Regionalnego Centrum Krwiodawstwa i Krwiolecznictwa we Wrocławiu. Na badania uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej przy Uniwersytecie Medycznym we Wrocławiu (nr KB - 319/2013).

Badania biologiczne in vitro obejmowały: badanie działania hemolitycznego opatrunków a/ po czasowym kontakcie próbek opatrunków z pełną krwią – oznaczenie Hb osoczowej, b/ po czasowym kontakcie wyciągów z opatrunków z pełną krwią – oznaczenie odsetka hemolizy, ocena morfologiczna komórek. Badania osoczowego układu krzepnięcia po czasowym kontakcie pełnej krwi z próbkami opatrunków obejmowały oznaczenie i ocenę: czasu częściowej tromboplastyny po aktywacji (APTT), czasu protrombinowego (PT), czasu trombinowego (TT), stężenia fibrynogenu (Fb), aktywności antytrombiny III (ATIII), aktywności plazminogenu (Plg) procesu fibrynolizy. Pomiar czasu rekalcynacji, czasu krzepnięcia krwi cytrynianowej po uwapnieniu i ocena makroskopowa procesu tworzenia pełnego skrzepu.

Wynik i wnioski

Wykonane badania miały na celu określenie właściwości hemostatycznych następujących opatrunków: FDR/LChit/Alg, FDR/LChit/Alg/CMC, FDR/R Chit/Alg/CMC, FDR/R Chit/Alg oraz opatrunków Celox TM i QuikClot ACS+ TM.

Dla opatrunku FDR/LChit/Alg wartość indeksu hemolitycznego oraz stężenie hemoglobiny było prawidłowe. Komórki krwi były prawidłowego kształtu. Stwierdzono skrócenie PT przy nie zmienionym TT. Wartość APTT była porównywalna do wartości kontrolnej. Wartość CT była nieistotnie skrócona w porównaniu do kontroli. Natomiast proces tworzenia pełnego skrzepu był porównywalny z kontrolą. Proces fibrylizacji był wydłużony w porównaniu do kontroli oraz do FDR/R Chit/Alg.

Dla opatrunku FDR/LChit/Alg/CMC wartość indeksu hemolitycznego oraz stężenie hemoglobiny było prawidłowe. Komórki krwi były prawidłowego kształtu. Stwierdzono skrócenie APTT, wydłużenie PT, TT. Zmniejszenie Fb było w zakresie wartości grupy kontrolnej. Wartość CT oraz proces tworzenia skrzepu były zbliżone do kontroli. Proces fibrylizacji był wydłużony w porównaniu do kontroli oraz do FDR/R Chit/Alg i FDR/LChit/Alg.

Dla opatrunku FDR/R Chit/Alg/CMC stwierdzono zwiększony indeks hemolityczny oraz stężenie hemoglobiny osoczowej. W obrazie morfologicznym stwierdzono zmieniony kształt oraz adhezję i agregację komórek krwi. Stwierdzono skrócenie APTT w zakresie wartości kontrolnej. Skrócenie PT oraz wydłużenie i skrócenie TT jak i zmniejszenie stężenia Fb. Otrzymane wartości nieznacznie przekraczają zakres referencyjny. Największe zmiany wystąpiły przy 0,0030g/2cm³. Wartość CT była wydłużona. Proces tworzenia skrzepu był przedłużony w czasie od pierwszej nitki do wytworzenia skrzepu. Proces fibrylizacji był wydłużony w porównaniu do FDR/RChit/Alg, kontroli, jak i FDR/LChit/Alg oraz FDR/LChit/Alg/CMC.

Dla opatrunku FDR/R Chit/Alg, stwierdzono zwiększony indeks hemolityczny oraz stężenie hemoglobiny osoczowej. W obrazie morfologicznym stwierdzono zmieniony kształt oraz zwiększoną adhezję i agregację komórek krwi. Stwierdzono skrócenie APTT, PT, TT zmniejszenie stężenia Fb. Otrzymane wartości nieznacznie przekraczały zakres referencyjny. Największe zmiany wystąpiły przy 0,0030g/2cm³. Wartość CT była wydłużona. Proces tworzenia skrzepu był przedłużony w czasie od pierwszej nitki do skrzepu. Proces fibrylizacji był skrócony, liza skrzepu wystąpiła najszybciej w porównaniu do badanych opatrunków i kontroli.

Dla opatrunku Celox TM stwierdzono zwiększony indeks hemolityczny oraz zwiększone stężenie hemoglobiny osoczowej. W obrazie morfologicznym stwierdzono zmieniony kształt

oraz zwiększoną adhezję i agregację komórek krwi. Stwierdzono wydłużenie PT i TT nieznacznie przekraczające zakres referencyjny, przy niezmiennych wartościach APTT. Wartość CT była wydłużona. Proces tworzenia skrzepu był przedłużony w czasie od pierwszej nitki do skrzepu. Proces fibrynolizy był wydłużony w porównaniu do kontroli oraz pozostałych opatrunków.

Dla opatrunku QuikClot ACS+™ w postaci kulek i proszku wartość indeksu hemolitycznego oraz stężenie hemoglobiny było prawidłowe. Obserwowano adhezję i agregację komórek krwi. Stwierdzono skrócenie APTT, PT, TT, CT, nieznacznie przekraczające zakres referencyjny. Proces tworzenia skrzepu był przyspieszony, a fibrynolizy skrócony w porównaniu do opatrunków FDR/LChit/Alg, FDR/LChit/Alg/CMC, FDR/RChit/Alg/CMC, a wydłużony w stosunku do FDR/RChit/Alg,

Na podstawie wykonanych badań i otrzymanych wyników dla opatrunku FDR/RChit/Alg/CMC i FDR/RChit/Alg stwierdzono, istotne zmiany w wartościach oznaczonych parametrów. Opatrunki powodują zmiany w obrazie morfologicznym erytrocytów i płytek krwi. Skład opatrunków wywołał zlepianie komórek i ich agregację. Ponadto wpłynął na aktywację krzepnięcia w układzie wewnątrz- i zewnątrzpo pochodnym wyrażającą się skróceniem lub wydłużeniem czasów krzepnięcia parametrów tych układów. Skrócenie oznacza pobudzenie procesu, natomiast wydłużenie świadczy o inaktywacji procesu krzepnięcia przez składniki opatrunku. Stwierdzone zmiany w wartościach oznaczonych parametrów nie przekraczają zakresu 20% - 30% wartości normy i wartości referencyjnych. Na podstawie otrzymanych wyników stwierdzono, że opatrunek FDR/RChit/Alg/CMC w mniejszym stopniu aktywację układu krzepnięcia wewnątrzpo pochodnego, a w większym układzie zewnątrzpo pochodnego. Proces tworzenia skrzepu oraz jego fibrynolizy był wydłużony w porównaniu do FDR/RChit/Alg. Opatrunek FDR/RChit/Alg powoduje aktywację układu krzepnięcia wewnątrzpo pochodnego oraz układu zewnątrzpo pochodnego w większym stopniu. Proces tworzenia skrzepu oraz jego fibrynolizy był szybszy w porównaniu do FDR/RChit/Alg/CMC.

Wykorzystanie uzyskanych wyników

Zagadnienie opatrunków opartych na składnikach naturalnych jest aktualną tematyką badawczą. Nacisk kładzie się zarówno na jego postać użytkową oraz szybkość działania i ewentualną resorpcję. Takie właściwości mogą przyspieszyć proces tamowania i szybkiego tworzenia skrzepu. Szybki szlifujące materiały opatrunkowe mają duże znaczenie w strukturze wojskowej i tam gdzie dochodzi do ciągłych zranień. Z proponowanych organicznych opatrunków najbardziej wskazanym do stosowania na rany może być postać o składzie

FDR/RChit/Alg . Opatrunek FDR/R Chit/Alg w znacznym stopniu aktywuje układ krzepnięcia i fibrynolizy. Aktywacja procesu krzepnięcia charakteryzuje się skróceniem czasów krzepnięcia osoczowych układów krzepnięcia, przedłużonym procesem tworzenia skrzepu oraz skróconym procesem fibrynolizy, zwiększoną hemolizą. Yaki proces aktywacji jest prawidłowy, ponieważ pociąga za sobą szybkie tworzenie skrzepu, przy czym struktura komórek również zostanie naruszona.

Publikacje uzupełniające, konferencje

Magdalena Kucharska, Maria Wiśniewska-Wrona, Marcin H. Struszczyk, Bożena Wilbik-Hałgas, Dorota Kaźmierczak, Krystyna Guzińska, **Maria Szymonowicz**, Ewa Karuga-Kuźniewska.: Novel first aid dressing – Hemoguard. W:4th EPNOE International Polysaccharide Conference "Polysaccharides and polysaccharide-based advanced materials: from science to industry". Warsaw, Poland, 19-22 October 2015. Book of abstracts; s.296 poz.P-82.

Magdalena Kucharska, Maria Wiśniewska-Wrona, Kinga Brzoza-Malczewska, Marcin H. Struszczyk, Magdalena Cichecka, Bożena Wilbik-Hałgas, Zbigniew Rybak, Maria Szymonowicz, Danuta Paluch, Krystyna Guzińska.: Haemostatic, resorbable wound dressing with natural polymers – Hemoguard.W:MedTex 2015 - International Conference on Medical Textiles and Healthcare Products. Lodz, Poland, May 13-15, 2015; s.83-84.

Magdalena Kucharska, Maria Wiśniewska-Wrona, Kinga Brzoza-Malczewska, Marcin H. Struszczyk, Magdalena Cichecka, Bożena Wilbik-Hałgas, Zbigniew Rybak, Maria Szymonowicz, Danuta Paluch, Krystyna Guzińska, Dorota Kaźmierczak.: Haemostatic, resorbable dressing of natural polymers – HEMOGUARD Progress on Chemistry and Application of Chitin and Its Derivatives 2015 Vol.20; s.130-141.

Kucharska Magdalena, Wiśniewska-Wrona Maria, Brzoza-Malczewska Kinga, Struszczyk Marcin H., Wilbik-Hałgas Bożena, Kaźmierczak Dorota, Szymonowicz Maria, Karuga Ewa, Pałys Beata: Hemoguard - opatrunek hemostatyczny nowej generacji = Hemoguard - new generation haemostatic dressing, W: XXI Konferencja Polskiego Towarzystwa Chitynowego "Nowe aspekty w chemii i zastosowaniu chityny i jej pochodnych". Szczecin, 16-18 września 2015 r. 2015, [105-108

M. Wiśniewska-Wrona, M. Kucharska, M. H. Struszczyk, M. Cichecka, B. Wilbik-Hałgas,**M. Szymonowicz**, D. Paluch, K. Guzińska, Z. Rybak.: Hemostatic, resorbable dressing of natural polymers – Hemoguard. Autex Res. J. 2016 Vol.16 no.1; s.29-34.

STOPY TYTANU

Publikacja dziwiata

Cel

Analizowano wpływ mikrostruktury, chropowatości i składu chemicznego na trombogenność bezwanadowych stopów tytanu poddanych obróbce powierzchniowej oraz weryfikacji ich biokompatybilności z krwią i linią komórkową i określenie ich przydatności dla medycyny. Ze względu na coraz większe zapotrzebowanie na implanty metalowe oraz wysokie wymagania jakościowe stawiane tym wyrobom, niezmiennie istotną ich cechą jest odporność na korozję, szczególnie wżerową, w środowisku tkanek i płynów ustrojowych. Niedostateczna odporność tworzyw metalicznych na korozję, może być powodem przenikania pierwiastków stopu do tkanek, i w konsekwencji powodować odczyny alergiczne i zapalne, a po dłuższym czasie być nawet przyczyną powstawania nowotworów. Odporność na korozję w bardzo istotnym stopniu zależy od stanu powierzchni i struktury metalu, wobec czego istnieje możliwość poprawy odporności na korozję poprzez zmianę jej stanu fizykochemicznego

Zjawisko to jest szczególnie niebezpieczne w odniesieniu do pierwiastków kancerogennych, takich jak np. wanad, który jest składnikiem powszechnie stosowanego implantacyjnego stopu tytanu Ti6Al4V. Fakt ten prowadzi do ciągłego wzrostu zainteresowania rynku implantów metalowych nowymi stopami tytanu nie zawierającymi wanadu, a w szczególności Ti13Nb13Zr na jego biokompatybilność z krwią. Badania finansowane w ramach zadania badawczego subwencji UMW ST- 668

Materiał i metody

Do badań został wytworzony na Wydziale Chemicznym Politechniki Śląskiej w ramach współpracy naukowej bezwanadowy stop tytanu - Ti13Nb13Zr (TNZ). Materiał został poddany obróbce mechanicznej i elektrochemicznej celem uzyskania gładkiej TNZ-ANO-80 oraz porowatej warstwy tlenkowej -TNZ-ANO-150. Stop tytanu Ti6Al4V był materiałem odniesienia. Badania biologiczne *in vitro* zostały wykonane w Zakładzie Chirurgii Eksperymentalnej i Badania Biomateriałów UMW. Materiały poddano czasowemu kontaktowi z krwią pobraną na antykoagulant, zgoda Komisji Bioetycznej, No. KB-400/2012). oraz z linią komórkową fibroblastów L929. Proporcje materiału do krwi oraz czas kontaktu z pełną krwią i z zawiesiną erytrocytów dobrano doświadczalnie.

Działanie hemolityczne określono poprzez oznaczenie odsetka hemolizy z użyciem pełnej krwi oraz zawiesiny erytrocytów jak i ocenę morfologiczną komórek. Badania wpływu na proces krzepnięcia krwi przeprowadzono poprzez oznaczanie czasów krzepnięcia na powierzchni materiału oraz po ich bezpośrednim kontakcie z krwią.

Aktywację układu krzepnięcia, zależnego od czynników kontaktu, oceniono testem APTT. Aktywację układu krzepnięcia, zależną od tromboplastyny tkankowej, oceniono testem PT. Wykonano również test TT oraz oznaczono stężenie fibrynogenu. Badanie działania

cytotoksycznego wykonano na linii komórkowej L929. Oceniono morfologię komórek linii 929. Przeżywalność fibroblastów L925 oceniono testem MTT. Badania topografii stopów tytanu przed i po kontakcie z pełną krwią wykonano w elektronowym mikroskopie skaningowym.

Wyniki i wnioski

W wykonanych badaniach i otrzymanych wyników wykazano, że TNZ, TNZ-ANO-80 i TNZ-ANO-150 nie wykazały działania hemolitycznego oraz cytotoksycznego na hodowli komórkowej. Wartości indeksu hemolizy, odsetka hemolizy oraz żywotność fibroblastów mieściły się w zakresie wartości prawidłowych. Morfologia komórek krwi i linii komórkowej była nie zmieniona. Oceniając układ zewnątrzpochodny (PT) nie stwierdzono istotnych zmian w wartościach czasów krzepnięcia. Natomiast wartości układu wewnątrzpochodnego (APTT) stwierdzone dla poszczególnych materiałów różniły się między sobą oraz w porównaniu do wartości materiału kontrolnego (TNZ). Wykazano zróżnicowane oddziaływanie na aktywację układu krzepnięcia. Stop TNZ-ANO-150 o porowatej strukturze w większym stopniu aktywuje wewnątrzpochodny układ krzepnięcia. Właściwości fizykochemiczne i strukturalne powierzchni biomateriałów przeznaczonych do kontaktu z tkankami mają istotne znaczenie przy ocenie ich biozgodności. Analiza topografii materiałów oraz badania parametrów krzepnięcia przed i po czasowym kontakcie z krwią pozwoliły na dokonanie określenia zastosowania badanych materiałów.

Wykorzystanie uzyskanych wyników

Przeprowadzone badania wykazały biozgodność ocenianych bezwanadowych stopów tytanu. modyfikowanych powierzchniowo. Opracowana technologia polerowania elektrolitycznego i pasywacji pozwoliła na otrzymaniu materiałów o zróżnicowanej topografii charakteryzujące się właściwościami atrombogenicznymi oraz bioaktywnymi. W świetle wyników uzyskanych można stwierdzić, że zaproponowana technika opracowania technologii bezwanadowych stopów tytanu o optymalnych właściwościach strukturalnych i fizykochemicznych, może być odpowiednia do przygotowania modyfikowanej powierzchni Ti-13Nb-13Zr przeznaczone do kości rekonstrukcyjna (próbka TNZ-150) lub sercowo-naczyniowa implanty (próbka TNZ-80).

NANOHYDROKSYAPATYT

Publikacja dziesiąta

Cel

Określenie działania cytotoksycznego nanohydroksyapatytu na hodowli komórkowej mysich fibroblastów L929. Hydroksyapatyty (HAP) znane są z tego, że wykorzystuje się je w medycynie jako uzupełnienia kostne z powodu podobieństwa do naturalnych apatytów w nich zawartych. Dzięki bioaktywności, biokompatybilności, stabilności i nie toksyczności hydroksyapatyty wydają się najlepszymi obiektami do takich badań. Z zastosowaniem materiałów w skali nanometrycznej w medycynie czy biologii związane mogą być niepożądane efekty. Toksyczność jest jednym z powodów, że nowoprojektowane i otrzymywane nanomateriały stwarzają konieczność dokładnego testowania. W ostatnich latach w Instytucie Niskich Temperatur i Badań Strukturalnych PAN we Wrocławiu opracowano metodę otrzymania hydroksyapatytu w skali nano co wpłynęło na zmianę właściwości otrzymanego materiału w stosunku do HAP pozyskiwanego dotychczas. Rozwinęło się wiele różnych strategii syntez nanocząstek opartych o takie techniki, jak mikroemulsja, współstrącenie, dekompozycja termiczna i inne. Jednak najlepsze wyniki i kontrolę rozmiarów ziarna/cząstek, stopnia krystalizacji oraz czystości fazowej można uzyskać stosując metody oparte o syntezę mokrej chemii. Wielkość cząstek wpływa na ryzyko łączenia się z błoną komórkową, przenikaniem przez nią do komórki i zakłócaniem jej działania. Z tego powodu niezwykle ważne jest zbadanie nanomateriałów pod względem biokompatybilności oraz określenie przydatności i bezpieczeństwa stosowania biomateriałów w medycynie. Badanie cytotoksyczności *in vitro* jest jedną z metod badań biozgodności (ISO 10993-5), która pozwala na określenie wpływu badanego materiału na linie komórkowe. I określenie skutków toksycznych substancji wymywanych z materiału. Wysoka czułość testu jest wynikiem izolacji hodowli komórkowych, a zatem brakiem mechanizmów obronnych, które towarzyszą komórkom w organizmie.

Material i metody

Badaniom poddano nanohydroksyapatyt (nHAP) w postaci proszku o symbolach nano: HAP-800, HAP-900 oraz HAP-1000, otrzymane metodą mokrej chemii w temperaturach 800, 900 i 1000°C, odpowiednio. Innym istotnym czynnikiem z punktu widzenia bio-aplikacji jest wysoka biokompatybilność proponowanych materiałów dodatkowo oparta na syntezie bez użycia toksycznych rozpuszczalników. Badanie cytotoksyczności *in vitro* przeprowadzono z wykorzystaniem referencyjnej linii komórkowej mysich fibroblastów L929 (NCTC klon 929) po ich czasowym kontakcie z wyciągiem z nHAP.

Wyniki i wnioski

Na podstawie przeprowadzonych stwierdzono, że oceniane nanohydroksyapatyty: HAP-800, HAP-900 i HAP-1000 nie powodują zmniejszenia przeżywalności komórek poniżej 70% oraz nie wywołują zmian w hodowli powyżej drugiego stopnia toksyczności. Uzyskane wyniki pozwalają stwierdzić, że materiały nano: HAP-800, HAP-900 oraz HAP-1000 nie wykazują działania cytotoksycznego w stosunku do komórek mysich fibroblastów L929.

Wykorzystanie uzyskanych wyników

W pracy, zespół badawczy pod kierunkiem Rafała J. Wiglusa dr hab. n. chem., prof.nadzw. opracował technologię wytwarzania nHAp oraz wykonał oceną fizykochemiczną nowego nHAp, który stał się materiałem wyjściowym do zastosowania w różnych modyfikacjach, zarówno samego materiału przez wprowadzanie jonami metali, jak i pokrywanie nHAp powierzchni biomateriałów. Prace badawcze z nHAp z pierwiastkami ziem rzadkich związane z wytworzeniem ostatecznej postaci do oceny biogodności z tkankami, mogą mieć istotne znaczenie praktyczne dla tworzenia nowych bio-sensorów .

Publikacja uzupełniająca i konferencja

Kamila Kołodziejczyk, Katarzyna Dudziak-Milkowska, Zbigniew Rybak, Maria Szymonowicz, Piotr Kosior, Maciej Dobrzyński: Zastosowanie materiałów hydroksyapatytowych w regeneracji tkanki kostnej. Gerontol. Współcz. 2016,.4, 2; .81-84.

Ewa Karuga-Kuźniewska, Maria Szymonowicz, Benita Kostrzewa, Małgorzata Batycka, Rafał J. Wiglusz Zbigniew Rybak: Badania biogodności in vitro nanohydroksyapatytu. II Konferencja Tech-Med. MATERIAŁY BIOLOGICZNIE AKTYWNE, Świeradów Zdrój, 10 – 12. 10.2014 r.

MATERIAŁY HEMOSTATYCZNE

Publikacja jedenasta

Cel

Celem badań było określenie czy i w jaki sposób materiały na bazie chlorku glinu wpływają na linię komórkową oraz na szczepy bakteryjne oraz grzyby. Materiały hemostatyczne stosowane do szybkiego zatrzymywania krwawienia w jamie ustnej nie powinny wpływać, lub tylko w niewielkim stopniu niekorzystnie oddziaływać na komórki tkanek, z którymi mają kontakt, a ich zaburzenia mogą wywoływać także ogólnoustrojowe skutki. Stopień biogodności, stabilność materiału w płynach ustrojowych i bezpośrednie oddziaływanie na komórki, związane są zarówno ze strukturą, postacią jak i chemiczną budową materiału.

Materiały hemostatyczne na bazie chlorku glinu stosowane do szybkiego zatrzymywania krwawienia, aktywacji krzepnięcia w miejscu zranienia w jamie ustnej nie powinny wpływać, lub tylko w niewielkim stopniu niekorzystnie oddziaływać na komórki tkanek, z którymi mają kontakt.

Zadaniem tych preparatów jest szybkie tamowanie krwawienia w miejscu zranienia, co wiąże się jednak z ich wpływem na otaczające komórki. Mając na uwadze ich działanie hemostatyczne, które w pewnym stopniu aktywuje i uszkadza komórki, dlatego sprawdzono czy i jak wpływają na linie fibroblastów oraz na szczepy bakteryjne oraz grzyby. Projekt badawczy finansowany w ramach zadania badawczego UMW ST.B080.17.025 p.t: „Badania biologiczne materiału kościozastępczego oraz właściwości hemostatycznych preparatów stomatologicznych”. Kierownik i główny wykonawca badań *in vitro*.

Material i metody

Do zatrzymywania krwawienia błony śluzowej, miazgi, w leczeniu stanów zapalnych w jamie ustnej stosowne są preparaty hemostatyczne na bazie chlorku glinu, astringenty takie jak: (Alustat (płyn), Alustat (pianka), Alustin (płyn), Alustat (żel), Hemostat (żel), Racestypine (płyn), Traxodent (żel)), które w pewnym stopniu aktywują i uszkadzają komórki.

Badania mikrobiologiczne *in vitro* wykonano na wybranych drobnoustrojach jamy ustnej takich jak: *Candida albicans*, *Streptococcus mutans*, *Lactobacillus rhamnosus*. Wyznaczono ilość jednostek koloniotwórczych (Cfu/ml) oraz minimalne stężenia hamującego (MIC) działające na drobnoustroje. Wszystkie analizowane preparaty wykazywały całkowitą redukcję wartości Cfu/ml w odniesieniu do *S. mutans* pomimo wysokich wartości minimalnego stężenia hamującego (500 µg/ml). Alustat gel i Alustat płyn całkowicie hamowały wzrost zarówno *C. albicans*, *S. mutans* jak i *L. rhamnosus*. W przypadku Alustat gel i Alustat płyn wykazano najniższe wartości MIC (62,5 µg/ml) w odniesieniu do szczepu *C. albicans*. Alustat pianka nie wykazał działania przeciw drobnoustrojowemu wobec szczepów *C. albicans* i *L. rhamnosus*, działał natomiast na szczep *S. mutans*. Alustin płyn i Hemostat wykazały całkowitą redukcję wartości Cfu/ml wszystkich analizowanych szczepów pomimo wysokich wartości MIC. Najmniejszą skutecznością wobec badanych szczepów charakteryzował się Recystypine płyn i Traxodent. Preparaty zawierające w swoim składzie chinolony, wykazywały aktywność przeciw drobnoustrojową wobec wszystkich przebadanych w pracy drobnoustrojów. Preparaty bez chinolony charakteryzowały się aktywnością tylko w odniesieniu do szczepu *S. mutant*.

Ocenę działania cytotoksycznego astringentów wykonano przy użyciu wyciągów. Ekstrakcje (wyciągi) preparatów prowadzono (24h, 37°C) medium hodowlanym. Ilość materiału i płynu ekstrakcyjnego była zgodna z normą. Ocenę prowadzono dla wyciągów

100%, a także 50%, 25%. Do oceny cytotoksyczności powszechnie stosowane są testy MTT oraz SRB. Służą one do pomiaru przeżywalności komórek. Test MTT opiera się na pomiarze aktywności dehydrogenazy bursztynianowej, przeprowadzającej w mitochondrium żywych komórek, konwersję żółtej soli tetrazolowej do fioletowej pochodnej (formazanu). Wynik tej reakcji jest proporcjonalny do ilości żywych komórek, co wyrażane jest ich przeżywalnością. Z kolei test SRB polega na wytrąceniu białek komórki w kwaśnym środowisku i zabarwieniu ich purpurową rodaminą. Absorbancja mierzona w tym teście jest proporcjonalna do masy komórek, która jest wyrażona w ich przeżywalności.

Wyniki i wnioski

Przeprowadzone badania testem MTT wykazały silną cytotoksyczność wszystkich astringentów, powodując zmiany w hodowli: degenerację komórek, wakuolizację, występowanie ziarnistości wewnątrzplazmatycznych, oraz zahamowanie wzrostu, 4 stopień toksyczności i przeżywalność komórek w teście MTT dla wszystkich astringentów nie przekroczyła 3%. Przy zastosowaniu testu SRB dla rozcieńczeń astringentów 1:10 wykazano najniższą cytotoksyczność dla Hemostatu oraz Alustatu (pianka). Dla rozcieńczeń 1:20 najwyższą przeżywalność komórek stwierdzono dla Hemostatu, Alustatu (pianka) oraz Traxodentu, natomiast przy rozcieńczeniu 1:40 dla Hemostatu, Alustatu (pianka), Traxodentu oraz Racestyptine. Najwyższą cytotoksyczność wykazały preparaty Alustat (płyn), Alustat (żel) oraz Alustin we wszystkich badanych rozcieńczeniach. Otrzymane wyniki wykazały zróżnicowane cytotoksyczne działanie astringentów na fibroblasty, a także ich odmienne właściwości przeciwdrobnoustrojowe. Z przeprowadzonych badań wynika, że przeżywalność komórek L929 otrzymana w teście SRB jest bardziej wiarygodna niż w teście MTT i preferowany jest on w przypadku oceny biozgodności preparatów hemostatycznych. Preparaty Alustat płyn, żel i pianka wykazały zbliżony ich wpływ na hodowle fibroblastów L929. Zauważono powstawanie ziarnistości wewnątrzkomórkowych oraz zmiany w jądrze komórkowym po kontakcie z badanymi wyciągami. Dla wyciągów o stężeniu powyżej 12,5% stwierdzono znaczne zmniejszenie przeżywalności fibroblastów w porównaniu do kontroli. Alustat płyn i żel całkowicie hamowały wzrost *C. albicans* i *L. rhamnosus*. Wszystkie analizowane preparaty wykazały całkowitą redukcję wartości cfu/ml w odniesieniu do *S. mutans* pomimo wysokich wartości MIC (512 µg/ml). W przypadku Alustat płyn i żel wykazano najniższe wartości MIC (62,5 µg/ml) w odniesieniu do szczepu *C. albicans*. Alustat pianka nie wykazał działania bakteriobójczego na szczepy *C. albicans* i *Lactobacillus rhamnosus*. Działał natomiast bakteriobójczo na szczep *Streptococcus mutans*.

Opatrunek hemostatyczny Alustat (płyn, żel i pianka) nie wywołuje zmian w morfologii komórek powyżej 2 stopnia toksyczności. Alustat płyn, żel i pianka nie wykazują działania cytotoksycznego w stosunku do komórek mysich fibroblastów L929, powodują jednak zmniejszenie przeżywalności komórek i powstawanie ziarnistości wewnątrzkomórkowych, co może mieć związek ze zmianą pH wyciągów w stosunku do płynu hodowlanego (z pH=7,5 na pH=6). Alustat żel i płyn wykazują właściwości bakteriobójcze w stosunku do wszystkich wykorzystanych przez nas drobnoustrojów (*Candida albicans*, *Streptococcus mutans*, *Lactobacillus rhamnosus*).

Wykorzystanie uzyskanych wyników

Coraz liczniejsze prace wskazują, iż test MTT, który powszechnie uznawany jest za złoty standard w ocenie przeżywalności komórek, zarówno w przypadku badań biomateriałów, jak i szeregu substancji chemicznych, ma swoje ograniczenia, a otrzymane w tym teście wyniki mogą być nieprawdziwie zaniżone lub zawyżone. Wydaje się, że zmiana aktywności metabolicznej komórek pod wpływem niskiego pH, od której mogą zależeć wyniki testu MTT, może być specyficzna dla linii komórkowej. Co więcej, wskazuje się także na liczne możliwe zakłócenia testu MTT spowodowane badanymi związkami. Obecnie wskazuje się na szereg zalet testu SRB, w porównaniu to MTT, takich jak większa powtarzalność, niezależność od metabolizmu komórkowego oraz brak wrażliwości na zakłócenia testu badanymi związkami, co znajduje odzwierciedlenie w rekomendacji testu SRB przez NCI (National Cancer Institute) do przedklinicznych badaniach przesiewowych.

Prezentacja na konferencjach

Maria Szymonowicz, Kamila Kołodziejczyk, Joanna Nowicka, Magdalena Pajączkowska, Agnieszka Rusak, Bogusława Żywicka, Zbigniew Rybak, Maciej Dobrzyński: Badania biogodności *in vitro* preparatu hemostatycznego. W: Program i materiały XVIII Konferencji "Biomateriały i mechanika w stomatologii". Ustroń, 11-14 października 2018 r.; s.65 poz.50.

K. Kołodziejczyk, **M. Szymonowicz**, J. Nowicka, M. Pajączkowska, A. Rusak, B. Żywicka, M. Dobrzyński, Z. Rybak: Studies of haemostatic dressings reaction on fibroblasts and microorganisms 3rd Wrocław Scientific Meetings Wrocław, 1st-2nd March 2019.

MATERIAŁY WŁÓKNISTE

Publikacja dwunasta

Cel

Ocena ilościowych zmian wybranych parametrów osoczonego układu krzepnięcia po czasowym kontakcie z próbkami protezy naczyniowej Dalton H w badaniach in vitro. Ocena tych zmian posłużyła do określenia stopnia aktywacji osoczonego układu krzepnięcia przez badany materiał. Zastąpienie materiałem polimerowym zmienionych chorobowo naczyń krwionośnych może być przyczyną zaburzeń w układzie hemostatycznym krwi.

Powierzchnia wszczepów naczyniowych zawsze w jakimś stopniu ulega interakcji z płytkami krwi, oddziałuje na czynniki układu krzepnięcia i fibrynolizy. Wynikiem tego działania jest tworzenie zakrzepów, które mogą doprowadzić w przypadku protez naczyniowych do zamknięcia ich światła lub być źródłem powikłań zakrzepowo-zatorowych.

Zmniejszenie zdolności interakcji krwi z powierzchnią protez naczyniowych można osiągnąć poprzez zmianę ich właściwości fizykochemicznych, jak również wprowadzeniem materiałów biologicznie aktywnych. Zmianę właściwości fizycznych dzianych protez naczyń krwionośnych, takich jak: porowatość, ścisłość dzianiny, grubość ścian, elastyczność, wzdluzna i poprzeczna wytrzymałość na rozerwanie, wytrzymałość wielokierunkowa, podatność na dylatację, długość użytkową, można uzyskać poprzez zastosowanie odpowiedniej techniki włókienniczej oraz odpowiedniego surowca. Innym sposobem zmniejszenia trombogenności protez naczyniowych jest modyfikacja dzianiny poliestrowej przez zmianę stopnia zwilżalności powierzchni. Stopień zwilżalności powierzchni protez naczyniowych ma także wpływ na ich szczelność śródoperacyjną. Protezy o hydrofilowej powierzchni charakteryzują się większą szczelnością śródoperacyjną w porównaniu do protez o powierzchni hydrofobowej.

Material i metody

Do badań użyto nie uszczelnioną, hydrofilową protezę naczyń krwionośnych, o nazwie handlowej DALLON® H dwustronny welur, wykonaną z przędzy z nieresorbowalnego poliestru (politereftalanu etylenu) techniką dziania. Proteza została wyprodukowana przez firmę TRICOMED S.A. Polska. Wykonano badania protez spektrofotometryczne w podczerwieni, skaningową kalorymetrię różnicową.

Badania osoczonego układu krzepnięcia wykonano na krwi ludzkiej B Rh+ pobranej na płyn konserwujący CPD-A1, na które uzyskano zgodę Lokalnej Komisji Bioetycznej (Nr. KB-118/2011).

Próbkę materiału poddano czasowemu kontaktowi bezpośredniemu kontaktowi w procesie dynamicznym z pełną krwią. W osoczu krwi W osoczu oznaczono czas częściowej tromboplastyny po aktywacji (APTT) i czas protrombinowy (PT), dla którego określono

wskaźnik protrombinowy (PT%) oraz współczynnik protrombinowy (INR). Oznaczono również czas trombinowy (TT), stężenie fibrynogenu (Fb) i aktywność antytrombiny III (AT III), białka C (Prot C), plazminogenu (Plg) oraz aktywność czynnika XII, IX i VIII.

Wyniki i wnioski

Po czasowym kontakcie krwi cytrynianowej z protezą naczyniową Dallon H, stwierdzono wydłużenie APTT oraz zmniejszenie aktywności czynnika XII, IX i VIII. Największe zmiany obserwowano po 90 min. kontaktu krwi z materiałem. Dalsze wydłużenie czasu badań nie wpływało na zmianę wartości tych wskaźników. Wartości PT we wszystkich czasach obserwacji była porównywalna z wartością w grupie kontrolnej. Wydłużenie czasu TT oraz zmniejszenie stężenia fibrynogenu obserwowano w czasie do 60 min. Po 90 i 120 min. stwierdzone wartości były zbliżone do grupy kontrolnej. Aktywność naturalnych antykoagulantów krzepnięcia, ATIII i białka C pozostała nie zmieniona. Aktywność plazminogenu we wszystkich czasach pomiaru była na poziomie wartości kontrolnej.

Czasowy kontakt protezy naczyniowej z krwią pełną powoduje zmiany w parametrach układu wewnątrzpochodnego, układu zależnego od czynników kontaktu, bez zmian w układzie zewnątrzpochodnym krzepnięcia. Zaobserwowane zmiany w wartościach oznaczonych parametrów krzepnięcia krwi w badaniach *in vitro* (APTT,FXII,FIX,FVIII,TT,Fb) nie przekraczają zakresu wartości referencyjnych dla tych wskaźników

Wykorzystanie uzyskanych wyników

Wiadomo, że dziane protezy naczyniowe po implantacji tracą z czasem swoją wytrzymałość mechaniczną. Za efekt ten jest w głównej mierze odpowiedzialny proces degradacji – hydrolizy amorficznych, a w późniejszym czasie krystalicznych obszarów w poli(tereftalanie etylenu). Badania skaningowej kalorymetrii skaningowej wykazały, że proces modyfikacji protez naczyń krwionośnych Dallon® H prowadzi do nieznacznego obniżenia indeksu krystaliczności w stosunku do protez naczyniowych Dallon®. W przeprowadzonych badaniach wykazano, że dziana proteza naczyń krwionośnych Dallon H powoduje wydłużenie APTT oraz zmniejszenie aktywności czynnika XII, czynnika IX i czynnika VIII. Zaobserwowane zmiany w wartościach oznaczonych parametrów układu krzepnięcia krwi (APTT,FXII,FIX,FVIII,TT,Fb) nie przekraczają zakresu wartości referencyjnych dla tych wskaźników., ma to znaczenie diagnostyczne.

Stwierdzone zmiany są wynikiem znacznej chłonności krwi przez protezę naczyń krwionośnych oraz jej uszczelnianiem. Hydrofilowa powierzchnia protezy powoduje jej szybkie uszczelnienie minimalną ilością krwią. Preclotting protezy naczyniowej krwią pacjenta

jest wykonywany przed jej implantacją, co zabezpiecza przed ewentualnym zmniejszeniem aktywności czynników krzepnięcia.

4.3.4. Podsumowanie

Wszczepy biomateriałów nie powinny wpływać, lub tylko w niewielkim stopniu niekorzystnie oddziaływać na komórki tkanek, z którymi mają kontakt. Ma to szczególne znaczenie w kontakcie z krwią, której komórki szczególnie reagują na wszelkie niekorzystne czynniki, a ich zaburzenia mogą wywoływać także ogólnoustrojowe skutki. Również produkty biodegradacji materiału, same lub w kompleksach białkowych, mogą w różnych okresach po implantacji wywoływać wczesne reakcje miejscowe lub odległe. Stopień biozgodności, stabilność materiału w płynach ustrojowych i bezpośrednie oddziaływanie na składniki morfotyczne krwi związane są zarówno ze strukturą jak i chemiczną, i fizycznym stanem powierzchni wszczepu. Implanty zawsze w jakimś stopniu ulegają interakcji ze składnikami morfotycznymi i białkami krwi i oddziałują na proces krzepnięcia krwi. Biozgodność biomateriałów z krwią, hemozgodność, a zwłaszcza atrombogenność są właściwościami określającymi ich przydatność jako wszczepy do układu krwionośnego.

Podstawowym badaniem *in vitro* zgodności materiału z krwią są badania działania hemolitycznego, które pozwalają na wykazanie toksycznego oddziaływania ocenianego materiału. W przeprowadzonym badaniu stwierdzono, że istotne znaczenie ma czas kontaktu oraz forma zastosowania pełnej krwi do badań. Kontakt samych krwinek czerwonych z materiałem pozwala na stwierdzenie, że ta metoda daje bardziej wiarygodne wyniki, niż użycie rozcieńczonej krwi, albo krwinek czerwonych. Zmiany w układzie czerwonokrwinkowym ocenione poprzez oznaczenie wartości hematokrytu, i wskaźników czerwonokrwinkowych, stężenia hemoglobiny oraz liczby krwinek czerwonych stanowią ważny element diagnostyczny w ocenie hemozgodności. Ponadto zmiany w układzie białokrwinkowym określone poprzez oznaczenie liczby krwinek białych z uwzględnieniem leukogramu są wskazówką biokompatybilności. Ocena zmian morfologicznych komórek, które mogą wynikać z powstałej reaktywności po kontakcie z biomateriałem są określane określone na podstawie zdolności komórek jednojądrzastych krwi do tworzenia radialnej segmentacji jąder jak i zdolności leukocytów do fagocytozy oraz aktywność metaboliczną neutrofilii. W ocenie a/trombogenności biomateriałów są badania aktywacji krwinek płytkowych w oparciu o oznaczenie liczby krwinek płytkowych, wskaźników płytkowych oraz zdolność płytek do agregacji. W powyższej ocenie niezbędne są badania aktywacji osocznego układu krzepnięcia poprzez określenie: testem czasu częściowej tromboplastyny po aktywacji, testem

protrombinowym, testem trombinowym oraz poprzez pomiar aktywność wybranych czynników kontaktu, stężenie fibrynogenu jak i aktywności naturalnych inhibitorów i plazminogenu. Ważnym aspektem hemozgodności jest ocena morfologiczna krwinek czerwonych, krwinek białych i krwinek płytkowych jak i zdolność ich do adhezji i rozplaszczania się na powierzchni materiału..

Badanie działania cytotoksyczności *in vitro* jest komplementarną i niezbędną metodą pozwalającą na określenie wpływu badanego materiału na linie komórkowe. Pozwala na wstępną przesiewową ocenę biologiczną pod kątem ewentualnego działania toksycznego substancji wymywanych z materiału.

4.3.5. Piśmiennictwo

W powyższym opisie osiągnięcia naukowego uwzględniono informacje zawarte w pozycjach piśmiennictwa 12 prac tworzących cykl.

5. Informacja o wykazywaniu się istotną aktywnością naukową lub artystyczną realizowaną w więcej niż jednej uczelni, instytucji naukowej lub instytucji kultury, w szczególności zagranicznej

W ramach zatrudnienia z Politechniką Wrocławską przez wiele lat prowadziłam działalność naukowo-dydaktyczną. W czasie działalności naukowej w zespole badawczym dr hab. Jarosława Filipiaka, prof. uczelni oraz prof. dr hab. Celiny Pezowicz prowadziłam badania z zakresu oceny materiałów resorbowalnych przeznaczonych na stenty (publikacje poz.IV. 5,23,33-wykaz opublikowanych prac naukowych). Z kolei, w ramach działalności dydaktycznej prowadziłam zajęcia laboratoryjne oraz seminaryjne ze studentami II roku w ramach Inżynierii Biomedycznej o tematyce związanej z biologiczną oceną biomateriałów w warunkach *in vitro* i *in vivo*.

5.1. Analiza bibliometryczna całości dorobku

Rodzaj publikacji	Liczba prac	Impact Factor (IF)	Liczba punktów MNiSW/MEiN
Dorobek naukowy <u>przed uzyskaniem stopnia doktora</u>			
Oryginalny artykuł naukowy	44	1,761	144

Poglądowy artykuł naukowy	-	-	-
Monografie i rozdziały w monografii naukowej	13	-	57
Konferencje i doniesienia zjazdowe	23		
<u>Dorobek naukowy po uzyskaniu stopnia doktora</u>			
Oryginalny artykuł naukowy	48	86,120	2254
Poglądowy artykuł naukowy	17	42,622	1166
Publikacje pełnotekstowe w suplemencie czasopism	4	3,172	60
Monografie i rozdziały w monografii naukowej	6	-	8
Konferencje i doniesienia zjazdowe	72		
<u>Całkowity dorobek naukowy (zawierający prace ujęte w cyklu)</u>			
Sumaryczny Impact Factor (IF):, 14,420			
Sumaryczna liczba punktów MNiSW/MEiN: pkt.358			
<u>Całkowity dorobek naukowy (bez prac ujętych w cyklu)</u>			
Sumaryczny Impact Factor (IF): 119,255			
Sumaryczna liczba punktów MNiSW/MEiN: pkt.3331,0			
Liczba cytowań (z dn 06.09.2023) wg bazy Web of Science ⁴ : 946 , bez autocytowań: 898 .h-index: 11			

5.2. Omówienie pozostałych osiągnięć naukowo-badawczych nie wchodzących w skład cyklu habilitacyjnego

5.2.1. Działalność naukowo-badawcza przed uzyskaniem stopnia naukowego doktora

W 1975 roku rozpoczęłam pracę naukową w Akademii Medycznej we Wrocławiu. Od początku swojej naukowej drogi zaczęłam opracowywać metodykę badawczą zmierzającą do oceny atrombogenności biomateriałów. Biologiczna zgodność materiałów z krwią jest uzależniona od różnych właściwości tworzywa od charakterystyki jego powierzchni. Badania nad genezą powstawania zakrzepów wykazały, że zjawisko to jest zależne m. in od ładunku powierzchniowego komórek krwi, ściany naczynia krwionośnego, jak i implantu biomedycznego. Wynikiem badań i współpracy mojej z Instytutem Podstaw Elektrotechniki i Elektrotechnologii Politechniki Wrocławskiej otrzymano biomateriały z wprowadzonym na powierzchni lub w strukturę materiału ładunkiem elektrycznym. Na podstawie przeprowadzonych badań i uzyskanych wyników stwierdziłam wpływ wartości gęstości ujemnego ładunku powierzchniowego na ilość zaadsorbowanych składników krwi. Wyniki uzyskane w powyższych badaniach zostały przedstawione w publikacjach.

Łowkis Bożena, **Szymonowicz Maria**: Wpływ ładunku elektrycznego na wyniki badań tromboelastograficznych krwi ludzkiej, *Polimery w Medycynie*, 1981, vol. 11, nr 3-4, s. 191-202

Łowkis Bożena, **Szymonowicz Maria**: Wpływ ładunku elektrycznego na atrombogenność folii z polichlorku winylu, *Polimery w Medycynie*, 1983, vol. 13, nr 3-4, s. 151-160

Szymonowicz Maria, Łowkis Bożena: Wpływ efektu elektretowego na atrombogenność folii polimerowych, W: *Problemy biocybernetyki i inżynierii biomedycznej. T.4: Biomateriały*, (red.) Henryk Kuś, Warszawa 1990, Wydawnictwa Komunikacji i Łączności, s. 164-168

Łowkis Bożena, **Szymonowicz Maria**: Effect of electric charge on the adhesion of human blood platelets, *Polimery w Medycynie*, 1993, vol. 23, nr 3-4, s. 15-19

Łowkis Bożena, **Szymonowicz Maria**: Effect of the electret-blood contact time on the adhesion of human blood platelets, *Polimery w Medycynie*, 1993, vol. 23, nr 3-4, s. 21-30

Łowkis Bożena, **Szymonowicz Maria**: Influence of distribution of density of surface charge on adhesion of human blood platelets, *Polimery w Medycynie*, 1994, vol. 24, nr 1-2, s. 21-29

Łowkis Bożena, **Szymonowicz Maria**: Does the liquid method of electret forming influence the adhesion of blood platelets?, *Polimery w Medycynie*, 1995, vol. 25, nr 1-2, s. 3-13

Łowkis Bożena, **Szymonowicz Maria**, Rutkowski Bolesław: An investigation into vascular prosthesis modified with an electron beam, *Polimery w Medycynie*, 1997, vol. 27, nr 3-4, s. 19-26

Łowkis Bożena, **Szymonowicz Maria**: An assessment of athrombogenic properties of electret polyethylene film, *Polimery w Medycynie*, 1998, vol. 28, nr 1-2, s. 3-13

W ramach współpracy naukowo-badawczej z Wydziałem Farmaceutycznym Zakładem Postaci Leku prowadziłam badania z materiałami organicznymi przeznaczonymi na nośniki leków oraz rusztowania dla komórek. Zastosowanie polimerów jako nośników dla substancji leczniczych, umożliwia w dużym stopniu modyfikację ich rozpuszczalności oraz szybkości uwalniania z postaci leku. W wielu przypadkach dzięki takiemu postępowaniu, uzyskuje się przedłużenie działania leku lub uwalnianie go w konkretnym miejscu np. przewodzie pokarmowym.

Nośnik leku musi spełniać wymagania biologiczne. Powinien być wykonany z materiału ulegającego bioresorpcji. Jednocześnie czas pozostawania w miejscu aplikacji powinien być dostatecznie długi, aby zapewnić uwalnianie substancji leczniczej przez okres pozwalając osiągnąć zakładane korzyści terapeutyczne.

Na bazie organicznych polimerów- alginian sodu i żelatyna, opracowano technologię wytwarzania porowatej matrycy żelatynowo-alginianowej, jako nośnika dla substancji leczniczej, która tak jak zastosowane polimery powinna być biogodna, czyli nie wykazywać działania cytotoksycznego i być biodegradowalna oraz bioresorbowalna. Tematyka badawcza wraz wynikami została przedstawiona w publikacjach i konferencjach.

Szymonowicz Maria, Żywicka Bogusława, Pielka Stanisław, Solski Leszek, Pluta Janusz: Influence of the gelatin-alginate matrixes with calcium lactate for the blood parameters and soft tissue reaction, W: (Bio)degradable polymers from renewable resources : proceedings of the International Conference. Vienna, November 18-21, 2007, (red.) Andrzej J. Nadolny, Vienna 2008, The Scientific Centre of the Polish Academy of Sciences in Vienna, s. 155-161

Szymonowicz Maria, Pielka Stanisław, Haznar Dorota, Pluta Janusz: Badania oddziaływania matryc żelatynowo-alginianowych na składniki morfotyczne i białka krwi = Studies of reaction of gelatin-alginate matrixes on morphotic elements and blood proteins, Engineering of Biomaterials / Inżynieria Biomateriałów, 2007, vol. 10, nr 69-72, s. 76-81

Szymonowicz Maria, Pielka Stanisław, Owczarek Artur, Haznar Dorota, Pluta Janusz: Study on influence of gelatin-alginate matrixes on the coagulation system and morphotic blood elements, Macromolecular Symposia, 2007, vol. 253, s. 71-76

Szymonowicz Maria, Pielka Stanisław, Paluch Danuta, Żywicka Bogusława, Obłąkowska Dorota, Błazewicz Stanisław: Badania działania hemolitycznego wybranych materiałów węglowych = Study of the haemolytic action of selected carbon materials, Engineering of Biomaterials / Inżynieria Biomateriałów, 2008, vol. 11, nr 77-80, s. 21-22

Szymonowicz Maria, Pliszczyk-Król Aleksandra, Pielka Stanisław, Król Jarosław, Graczyk Stanisław, Haznar Dorota, Pluta Janusz: Badania reaktywności leukocytów krwi po kontakcie z matrycami żelatynowo-alginianowymi = Studies of the reactivity of leukocytes after contact with

gelatine-alginate matrixes, Engineering of Biomaterials / Inżynieria Biomateriałów, 2008, vol. 11, nr 81-84, s. 29-30

Szymonowicz Maria, Pielka Stanisław, Marcinkowska Anna, Żywicka Bogusława, Gamian Andrzej, Haznar Dorota, Pluta Janusz: Cellular response after stimulation of the gelatin-alginate matrixes, Macromolecular Symposia, 2008, vol. 272, nr 1, s. 58-62

Pluta Janusz, Haznar Dorota, Owczarek Artur, Żywicka Bogusława, **Szymonowicz Maria**, Pielka Stanisław, Solski Leszek: Gelatinous-alginate sponge as the drug delivery for implantation, W: Biomaterials in regenerative medicine : proceedings of the International Conference. Vienna, October 22-25, 2006, (red.) Andrzej J. Nadolny, Vienna 2006, The Scientific Centre of the Polish Academy of Sciences in Vienna, s. 183-187, (Conference Proceedings and Monographs, ISBN 978-3-200-00823-6

5.2.2. Główne kierunki badawcze poza tematyką cyklu habilitacyjnego po uzyskaniu stopnia doktora:

Poza powyższym cyklem 12 publikacji, mój dorobek naukowy obejmuje prace, których tematyka odzwierciedla moje zainteresowania z zakresu oceny *in vivo* biomateriałów przeznaczonych do implantacji oraz mikrobiologii.

Jest to moje **drugie osiągnięcie naukowe**, poza przedstawionym cyklem publikacji o istotnym znaczeniu dla rozwoju nauki, mające potencjał badawczy a także kliniczny.

1. Prace uzupełniające cykl publikacji stanowiących osiągnięcie naukowe, poświęcone **mikrobiologii klinicznej**:
 - Zakrzewski Wojciech, Dobrzyński Maciej, Nowicka Joanna, Pajączkowska Magdalena, **Szymonowicz Maria**, Targońska Sara, Wigłusz Katarzyna, Lubojański Adam, Fedorowicz Sebastian, Rybak Zbigniew: The influence of ozonated olive oil-loaded and copper-doped nanohydroxyapatites on planktonic forms of microorganisms, Nanomaterials, 2020, vol. 10, nr 10, art.1997 [21 s.], DOI:10.3390/nano10101997, **100 punktów, IF 5,076**
 - Błaszczuk Bartłomiej, Pajączkowska Magdalena, Nowicka Joanna, **Szymonowicz Maria**, Zakrzewski Wojciech, Lubojański Adam, Hercuń-Jaskółka Marlena, Synowiec Aleksandra, Fedorowicz Sebastian, Rybak Zbigniew: Microbiological evaluation of water used in dental units, Water, 2022, vol. 14, nr 6, art.915 [17 s.], DOI:10.3390/w14060915, **100 punktów, IF 3,4**

Naprawa i odbudowa ubytków kostnych w chirurgii ortopedycznej i stomatologicznej pozostaje poważnym wyzwaniem pomimo postępu w procedurach chirurgicznych i leczeniu pooperacyjnym. Wady kości stanowią poważny problem zdrowotny na całym świecie,

ponieważ kość jest drugą po krwi najczęściej przeszczepianą tkanką. Opracowywane są coraz to nowe biomateriały o właściwościach, takich jak biokompatybilność i nie immunogenność, odpowiednie właściwości mechaniczne, wysoka odporność na korozję i zużycie oraz znakomite właściwości warunkujące osteointegrację. Ważne jest również, aby ocenić stabilność bezpieczeństwa biologicznego nowych materiałów *in vivo* przed ich zastosowaniem u ludzi.

Każdy biomateriał w wyniku kontaktu z tkankami i płynami ustrojowymi pokrywa się pasywną warstwą, na której odkładają się białka macierzy pozakomórkowej. Skład i ilość białek macierzy pozakomórkowej odłożonej na powierzchni materiału są efektem reaktywności biologicznej biomateriału, a szczególnie właściwości jego powierzchni. Białka wpływają na procesy adhezji komórek i bakterii, aktywność biologiczną oraz aktywację reakcji zapalnych. Zjawiskiem występującym po wprowadzeniu biomateriału do środowiska biologicznego jest wytworzenie biofilmu na jego powierzchni. Biofilm jest formą agregacji bakterii, grzybów i innych mikroorganizmów w postaci cienkich osadów tworzących się na różnych powierzchniach.

Prowadząc badania biozgodności biomateriałów zwróciłam uwagę na rolę mikroorganizmów w kontakcie z powierzchnią materiału. Badanie oceny zdolności tworzenia biofilmu przez drobnoustroje na powierzchni biomateriału stało się nieodzowne *in vitro*, obok wszystkich innych badań na biozgodność. Prowadziłam badania nad biomateriałami czy substancjami, które mogą mieć działanie bakteriostatyczne lub bakteriobójcze w stosunku do różnych drobnoustrojów, m.in. jamy ustnej.

Taką substancją jest Ozon (O_3), którego nośnikiem w moich badaniach była oliwka. Celem tego badania *in vitro* była ocena skuteczności przeciwdrobnoustrojowej nanohydroksyapatytu, nanohydroksyapatytu domieszkowanego Cu^{2+} , oraz nanohydroksyapatytu, nanohydroksyapatytu domieszkowanego Cu^{2+} w obecności ozonowanej oliwy przeciwko drobnoustrojom próchnicogennym: *Streptococcus mutans*, *Lactobacillus rhamnosus* i *Candida albicans*. Spośród wszystkich testowanych materiałów najwyższą skuteczność zaobserwowano w przypadku ozonowanej oliwy z oliwek.

Biofilm to struktura mogąca powstać nie tylko na powierzchni implantów biomedycznych/ biomateriałów. Temat biofilmu mikrobiologicznego pogłębiłam prowadząc badania nad czystością mikrobiologiczną unitów stomatologicznych (DUWLs- Dental Unit Waterlines). Do prawidłowej pracy unitu potrzebna jest energia elektryczna oraz woda. Transport wody w tym systemie odbywa się za pomocą kilkumetrowych przewodów. Wąska budowa przewodów wraz z przerwą w działaniu unitu stomatologicznego, podczas której woda zalega w DUWLs, sprzyjają rozwojowi mikroorganizmów takich jak *Legionella pneumophila*

oraz *Pseudomonas aeruginosa*. Źle przechowywana woda w dodatkowym pojemniku może również wykazywać obecność drobnoustrojów.

Zanieczyszczenia urządzeń w unicie dentystycznym oraz wody w nim używanej stanowią istotny problem w dzisiejszej stomatologii. Stanowią zagrożenie szczególnie dla pacjentów immunoniekompetentnych (np. pacjenci z AIDS czy z chorobami nowotworowymi), osób leczonych przewlekłe glikokortykosteroidami, palaczy, jak i dla samego stomatologa. Warto zaznaczyć, że według Amerykańskiego Towarzystwa Stomatologicznego (ADA-American Dental Association) woda dentystyczna stosowana w gabinetach stomatologicznych nie powinna zawierać nie więcej niż 200 CFU/ml bakterii tlenowych, mezofilnych lub heterotroficznych. Z kolei według wspólnych wytycznych ADA i Centers for Disease Control and Prevention (CDC) maksymalne zanieczyszczenie wody stosowanej do leczenia stomatologicznego powinno być niższe niż 500 CFU/ml.

W badaniach oceniałam obecność drobnoustrojów w wyznaczonych punktach unitu (strzykawka wodno-powietrzna, skaler, turbina, mikromotor, wewnętrzna powierzchnia butelki pod fotelem pacjenta, kranik przy spluwacze) oraz w próbkach wody. Dokonałam oceny ilościowej poprzez wyznaczenie wartości CFU/ml. Analizując ilość pojedynczych drobnoustrojów zasiedlających unity stomatologiczne wykazałam, że w większości przypadków ich liczba przekroczyła dopuszczalną normę.

Problem zanieczyszczeń wody stosowanej w unitach dentystycznych jest na tyle poważny, że istnieje konieczność poszukiwania rozwiązań redukujących liczbę mikroorganizmów bytujących w tych systemach wodnych.

Przeprowadzone wraz z zespołem badania wstępne wykazały, że dobrym kierunkiem badań jest umieszczenie w zbiornikach z wodą blaszek miedzianych, które uwalniałyby jony +Cu. Powinno to potencjalnie doprowadzić do znacznej redukcji obecnych w wodzie drobnoustrojów. Pomysł ten będzie realizowany w kolejnym planowanym projekcie badawczym. Pragnę dodać, że badania mikrobiologiczne dały początek do uwzględnienia tej tematyki w projektach badawczych i komercyjnych.

5.3. Udział w projektach badawczych

Byłam i jestem kierownikiem i wykonawcą kilkunastu projektów badawczych w ramach działalności własnych, statutowej, granty promotorskie i młodych naukowców w UMW oraz badań opiniotwórczych, komercyjnych, które są zakończone obszernymi sprawozdaniami oraz publikacjami jak również doniesieniami na zjazdach i konferencjach krajowych oraz międzynarodowych.

Konkursy organizowane przez podmioty zewnętrzne

Projekt badawczy nr 177228 pt. „Hemostatyczny, resorbowalny opatrunek z polimerów naturalnych” (Nr UMED - Gr-2/BS/NCBiR/2013) Partner. Kierownik, zadania badawcze zad. 4 Selekcja modelowych opatrunków zakresie właściwości hemostatycznych; kierownik i główny wykonawca zad 6. "Ocena biogodności wyselekcjonowanego opatrunku in vitro i in vivo zgodnie z wytycznymi normy PN-EN ISO 10933-1:2010" zadania realizowanego w ramach PBS1/B7/5/ 2/2012 -grant z NCBR/Politechnika Łódzka/partner (2013-2014r/) Realizowanego w ramach Programu Badań Stosowanych Nr PBS1/B7/5/2/2012 - grant finansowany z NCB i R. Kierownik i wykonawca zadania 4: Selekcja modelowych opatrunków w zakresie właściwości hemostatycznych. Partner 2012 r.- 2015 r. Projekty zakończone publikacjami.

Maria Szymonowicz, Magdalena Kucharska, Maria Wiśniewska-Wrona, Maciej Dobrzyński, Kamila Kołodziejczyk, Zbigniew Rybak.: The evaluation of resorbable haemostatic wound dressings in contact with blood in vitro. *Acta Bioeng. Biomech.* 2017 Vol.19 no.1; s.151-165.

M. Wiśniewska-Wrona, M. Kucharska, M. H. Struszczyk, M. Cichecka, B. Wilbik-Hałgas, **M. Szymonowicz**, D. Paluch, K. Guzińska, Z. Rybak.: Hemostatic, resorbable dressing of natural polymers – Hemoguard. *Autex Res. J.* 2016 Vol.16 no.1; s.29-34.

Magdalena Kucharska, Maria Wiśniewska-Wrona, Marcin H. Struszczyk, Bożena Wilbik-Hałgas, Dorota Kaźmierczak, Krystyna Guzińska, **Maria Szymonowicz**, Ewa Karuga-Kuźniewska.: Novel first aid dressing – Hemoguard. W:4th EPNOE International Polysaccharide Conference "Polysaccharides and polysaccharide-based advanced materials: from science to industry". Warsaw, Poland, 19-22 October 2015. Book of abstracts; s.296 poz.P-82.

Magdalena Kucharska, Maria Wiśniewska-Wrona, Kinga Brzoza-Malczewska, Marcin H. Struszczyk, Magdalena Cichecka, Bożena Wilbik-Hałgas, Zbigniew Rybak, **Maria Szymonowicz**, Danuta Paluch, Krystyna Guzińska.: Haemostatic, resorbable wound dressing with natural polymers – Hemoguard.W:MedTex 2015 - International Conference on Medical Textiles and Healthcare Products. Lodz, Poland, May 13-15, 2015; s.83-84.

Magdalena Kucharska, Maria Wiśniewska-Wrona, Kinga Brzoza-Malczewska, Marcin H. Struszczyk, Magdalena Cichecka, Bożena Wilbik-Hałgas, **Zbigniew Rybak**, **Maria Szymonowicz**, Danuta Paluch, Krystyna Guzińska, Dorota Kaźmierczak.: Haemostatic, resorbable dressing of natural polymers – HEMOGUARD Progress on Chemistry and Application of Chitin and Its Derivatives 2015 Vol.20; s.130-141.

Kucharska Magdalena, Wiśniewska-Wrona Maria, Brzoza-Malczewska Kinga, Struszczyk Marcin H., Wilbik-Hałgas Bożena, Kaźmierczak Dorota, **Szymonowicz Maria**, Karuga Ewa, Pałys Beata: Hemoguard - opatrunek hemostatyczny nowej generacji = Hemoguard - new generation haemostatic dressing, W: XXI Konferencja Polskiego Towarzystwa Chitynowego "Nowe aspekty w chemii i zastosowaniu chityny i jej pochodnych". Szczecin, 16-18 września 2015 r. 2015, [105-108]

Projekt „Biogratex” POIG.01.03.01-00-007/08, współfinansowany z funduszy strukturalnych w ramach Programu Operacyjnego Innowacyjna Gospodarka lata 2007- 2013 Priorytet 1. Badania i rozwój nowoczesnych technologii, Działanie 1.3 Wsparcie projektów B+R na rzecz przedsiębiorców realizowanych przez jednostki naukowe, Poddziałanie 1.3.1 Projekty rozwojowe „Biodegradowalne wyroby włókniste” Lider - Polska Platforma Technologiczna Przemysłu Tekstylnego, której Koordynatorem jest Politechnika Łódzka, UMW partner 2008 r.-2015 r. **Badacz w projekcie.** Temat zakończony publikacjami.

Bogusława Żywicka ,Izabela Krucińska , Jerzy Garncarek, **Maria Szymonowicz**, Agnieszka Komisarczyk, Zbigniew Rybak Biological properties of low-toxic PLGA and PLGA/PHB fibrous nanocomposite scaffolds for osseous tissue regeneration. Evaluation of potential bioactivity. *Molecules* 2017 Vol.22 no.11 art.1852 [22 s.], ryc., bibliogr. 38 poz., summ. DOI: 10.3390/molecules22111852

Izabela Krucińska, Bogusława Żywicka, Agnieszka Komisarczyk, **Maria Szymonowicz**, Stanisława kowalska, Ewa zaczyńska, Marcin Struszczyk, Anna Czarny, Piotr Jadczyk, Barbara Umińska-Wasiluk, Zbigniew rybak, Marek Kowalczyk: Biological properties of low-toxicity PLGA and PLGA/PHB fibrous nanocomposite implants for osseous tissue regeneration. Part I: Evaluation of potential biotoxicity. *Molecules* 2017 Vol.22 no.12 art.2092 [25 s.], ryc., tab., bibliogr. 62 poz., summ. DOI: 10.3390/molecules22122092

Bogusława Żywicka, Marcin Henryk Struszczyk, Danuta Paluch, Krzysztof Konstanek, Izabela krucińska, Krzysztof Kowalski, Kazimierz Kobus, Zbigniew Rybak, **Maria Szymonowicz**, Agnieszka Gutowska, Paweł Kubiak: **Design of new concept of knitted hernia implant.** *Materials* 2022 Vol.15 no.7 art.2671 [19 s.], ryc., tab., bibliogr. 39 poz., summ. DOI: 10.3390/ma15072671

Projekt UMED-BR-7/INNOTECH/NCB i R/2015 w ramach programu badawczo-rozwojowego INOTECH - K3/1N3/55/225968/NCBiR, 2014 r.-2017 r. p.t.: „Lasery chirurgiczne wysokiej mocy pracujące na długości fali 1470 nm i 1940 nm do zastosowań w małoinwazyjnej chirurgii endoskopowej i robotycznej”. Lider-Firma METRUM-CRYOFLEX Sp. Zo.o Partner UMW Zadania p.t.: „Badania skuteczności chirurgicznej (cięcie i hemostaza) laserów wysokiej mocy pracujących na długości fali 1470 nm i 1940 nm. Określenie optymalnych parametrów pracy dla poszczególnych procedur terapeutycznych wykonywanych

tymi urządzeniami medycznymi”. **Badacz, w projekcie**, 01.01 2016 r.-31.12.2016 r., promocja 2016-2020 r. Temat zakończony publikacjami i wystąpieniami na konferencji.

Maciej Janeczek, Jacek Świdorski, Albert Czerski, Bogusława Żywicka, Jolanta Bujok, **Maria Szymonowicz**, Ewa Bilewicz, Maciej Dobrzyński, Mariusz Korczyński, Aleksander Chrószcz, Zbigniew Rybak: „Preliminary evaluation of thulium doped fiber laser in pig model of liver surgery”. *BioMed. Res. Int.* 2018 Vol.2018; art.3275284 [7 s.]

Maciej Janeczek, Patrycja Szymczyk, Maciej Dobrzyński, Olga Parulska, **Maria Szymonowicz**, Piotr Kuroпка, Zbigniew Rybak, Bogusława Żywicka, Grzegorz Ziółkowski, Krzysztof Marycz, Aleksander Chrószcz, Aleksandra Skalec, Sara Targońska, Rafał J. Wiglus: „Influence of surface modifications of a nanostructured implant on osseointegration capacity - preliminary *in vivo* study”. *RSC Adv.* 2018 Vol.8 no.28; s.15533-15546.

Projekt POIR.01.01.01-00-0646/19-00 /Nr UMW: POIR.B080.20.002 /: Opracowanie zindywidualizowanych implantów biodegradowalnych do zabiegów rekonstrukcji kości. Akronim: CRANIOIMPLANTS, w ramach Programu Operacyjnego Inteligentny Rozwój 2014-2020, Instytucja Pośrednicząca: Narodowe Centrum Badań i Rozwój W ramach Programu Operacyjnego Inteligentny Rozwój, Projekt współfinansowany ze środków Europejskiego Funduszu Rozwoju Regionalnego. Projekt realizuje konsorcjum: Syntplant sp. z o.o. z siedzibą w Poznaniu (lider) oraz Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu oraz Instytut Technologii Bezpieczeństwa MORATEX z Łodzi (państwowa jednostka badawcza). UMW realizuje zadanie 4: Badania biogodności. w zakresie weryfikacji bezpieczeństwa w warunkach *in vitro* oraz *in vivo* (na modelu zwierzęcym) oraz funkcjonalności opracowanych modeli implantów z biodegradowalnego polilaktydu. Badacz i wykonawca badań *in vitro* i *in vivo*. Okres realizacji 01-02-2020 r. - 31-12-2023 r. Projekt zakończony publikacją.

Wiśniewska Kamila, Rybak Zbigniew, Wątrobiński Marcin, Struszczyk Marcin H., Filipiak Jarosław, Żywicka Bogusława, **Szymonowicz Maria**: Bioresorbable polymeric materials - current state of knowledge, *Polimery*, 2021, vol. 66, nr 1, s. 3-10, DOI:10.14314/polimery.2021.1.1

Wewnętrzne projekty badawcze w ramach badań własnych Uczelni

Kierownik grantu uczelnianego p.t: „Badania interakcji składników morfotycznych i białek krwi po kontakcie z powierzchnią węgla pirolitycznego”. Główny wykonawca, koordynator tematu. Nadzór nad prawidłowym przebiegiem procedur badawczych i dokumentów. Opracowanie merytoryczne raportu z badań, wystąpień konferencyjnych, plakatów, artykułów.

Współpraca z Katedrą Biomateriałów Akademii Górniczo-Hutniczej w Krakowie. Projekt wewnętrzny realizowany był w Zakładzie Chirurgii Eksperymentalnej i Badania Biomateriałów UMW nr 1821 w latach 2010 r.–2011 r. Publikacje z tych badan. Temat zakończony publikacjami i konferencjami.

Maria Szymonowicz, Andrzej Janus, Stanisław Pielka, Dorota Obłąkowska, Stanisław Błażewicz.: Wpływ węgla pirolitycznego na parametry morfologiczne krwi = Effect of pyrolytic carbon on the morphological parameters of blond. Eng.Biomater. 2010 Vol.13 no.96-98; s.83-87

Maria Szymonowicz, Zbigniew Rybak, Danuta Paluch, Krzysztof Marycz, Krzysztof Kaliński, Stanisław Błażewicz.: Badania interakcji powierzchni węgla pirolitycznego z komórkami i białkami krwi Polim. Med. 2013,.43 , 3; s.165-173

Maria Szymonowicz, Andrzej Janus, Stanisław Pielka, Bogusława Żywicka, Dorota Obłąkowska, Stanisław Błażewicz.: Badania oddziaływania węgla pirolitycznego na wskaźniki czerwonych krwinek. Diagnostyka Laboratoryjna/Journal of Laboratory Diagnostics, 46, 2, 2010, Streszczenia s. 266.

Maria Szymonowicz, Andrzej Janus., Stanisław Pielka., Dorota Obłąkowska, Stanisław Błażewicz: Influence of pyrolytic carbon on the morphological parameters of blood. XVII Conference on ‘Biomaterials in Medicine and Veterinary Medicine’ October 11-14 2007, Ryto, Poland, Posters.

Maria Szymonowicz, Andrzej Janus, Stanisław Pielka, Bogusława Żywicka, Dorota Obłąkowska, Stanisław Błażewicz: Badania oddziaływania węgla pirolitycznego na wskaźniki czerwonych krwinek. XVII Zjazd Naukowy Polskiego Towarzystwa Diagnostyki Laboratoryjnej, Wisła 14-17.09 2010 r. 10.Maria Szymonowicz, Andrzej Janus, Stanisław Pielka, Danuta Paluch, Dorota Obłąkowska, Stanisław Błażewicz: Wpływ węgla pirolitycznego na aktywację układu krzepnięcia. XVII Zjazd Naukowy Polskiego Towarzystwa Diagnostyki Laboratoryjnej, Wisła 14-17. 09 2010 r.

Kierownik grantu uczelnianego p.t.:„Badania reakcji komórkowej oraz odczynu tkankowego i stopnia resorpcji biodegradowalnego nośnika leków”. Główny wykonawca, koordynator tematu. Nadzór nad prawidłowym przebiegiem dokumentów i procedur badawczych. Opracowanie merytoryczne wystąpień konferencyjnych, plakatów, artykułów. Projekt wewnętrzny realizowany był w Zakładzie Chirurgii Eksperymentalnej i Badania Biomateriałów UMW, nr 1260, w latach 2005 r. – 2007 r. Temat zakończony publikacjami i konferencjami.

Maria Szymonowicz, Stanisław Pielka, Artur Owczarek, Dorota Haznar, Janusz Pluta.: Study on influence of gelatin-alginate matrixes on the coagulation system and morphotic blood elements Macromol.Symp. 2007,1.253; s.71-76

Maria Szymonowicz, Stanisław Pielka, Dorota Haznar, Janusz Pluta.: Badania oddziaływania matryc żelatynowo-alginiowych na składniki morfotyczne i białka krwi=Stidues of reaction of

gelatin-alginate matrixes on morphotic elements and blood proteins. Eng.Biomater. 2007,10,69-72; s.76-81

Maria Szymonowicz, Aleksandra Pliszczyk-Król, Stanisław Pielka, Jarosław Król, Stanisław Graczyk, Dorota Haznar, Janusz Pluta.: Badania reaktywności leukocytów krwi po kontakcie z matrycami żelatynowo-alginianowymi = Studies of the reactivity of leukocytes after contact with gelatine-alginate matrixes. Eng.Biomater. 2008,11,81-84; s.29-30.

Maria Szymonowicz, Stanisław Pielka, Anna Marcinkowska, Bogusława Żywicka, Andrzej Gamian, Dorota Haznar, Janusz Pluta.: Cellular response after stimulation of the gelatin-alginate matrixes. Macromol.Symp. 2008 Vol.272 no.1; s.58-62

Szymonowicz M., Żywicka B, Pielka S., Solski L., Haznar D., Pluta J.: Influence of the gelatin-alginate matrixes with calcium lactate for the blood parameters soft and tissue reaction. International Conference (Bio) Degradable Polymers from renewable Resources. Vienna Austria, November 18-21, 2007, Proceedings, 2008, 155 – 161.

Maria Szymonowicz, Bogusława Żywicka, Zbigniew Rybak, Agnieszka Rusak, Dorota Haznar, Janusz Pluta.: Wpływ matryc żelatynowo-alginianowych z mleczanem wapnia na osoczowy układ krzepnięcia po implantacji w tkanki miękkie. Polim.Med. 2013.,43, 3; s.159-164.

M. Szymonowicz, S. Pielka, A. Owczarek, D. Haznar, J.Pluta: Study on influence of gelatin-alginate matrixes on the coagulation system and morphotic blood elements. International Conference Biomaterials in Regeneration Medicine Vienna, October 22-23, 2006, Abstracts pp. 59.

J. Pluta, D. Haznar, A. Owczarek, B. Żywicka, **M. Szymonowicz**, S. Pielka, L. Solski: Gelatinous-alginate sponge as the drug delivery for implantation. International Conference Biomaterials in Regeneration Medicine Vienna, October 22-23, 2006, Abstracts pp. 100

M. Szymonowicz, S. Pielka, A. Owczarek, D. Haznar, J.Pluta: Study on influence of gelatin-alginate matrixes on the coagulation system and morphotic blood elements. Biomaterials in Regeneration Medicine. Proceedings of the International Conference Vienna, October 22-23, 2006, pp. 85.

Kierownik grantu uczelnianego p.t: „Badania interakcji składników morfotycznych i białek krwi po kontakcie z powierzchnią węgla pirolitycznego”. Główny wykonawca, koordynator tematu. Nadzór nad prawidłowym przebiegiem dokumentów i procedur badawczych. Opracowanie merytoryczne raportu z badań, wystąpień konferencyjnych, plakatów, artykułów. Współpraca z Katedrą Biomateriałów Akademii Górniczo-Hutniczej w Krakowie. Projekt badawczy w UMW nr 1821 w latach 2010 r.–2011 r. Projekt zakończony publikacjami.

Maria Szymonowicz, Andrzej Janus, Stanisław Pielka, Dorota Obłąkowska, Stanisław Błażewicz.: Wpływ węgla pirolitycznego na parametry morfologiczne krwi = Effect of pyrolytic carbon on the morphological parameters of blood. Eng.Biomater. 2010 Vol.13 no.96-98; s.83-87

Maria Szymonowicz, Zbigniew Rybak, Danuta Paluch, Krzysztof Marycz, Krzysztof Kaliński, Stanisław Błażewicz.: Badania interakcji powierzchni węgla pirolitycznego z komórkami i białkami krwi Polim. Med. 2013.,43 , 3; s.165-173

Maria Szymonowicz, Zbigniew Rybak, Danuta Paluch, Krzysztof Marycz, Krzysztof Kaliński, Stanisław Błażewicz.: Badania interakcji powierzchni węgla pirolitycznego z komórkami i białkami krwi. Polim.Med. 2013.,43 ,3; s.165-173

Maria Szymonowicz, Stanisław Pielka, Danuta Paluch, Bogusława Żywicka, Dorota Obłąkowska, Stanisław Błażewicz.: Badania działania hemolitycznego wybranych materiałów węglowych = Study of the haemolytic action of selected carbon materials. Eng.Biomater. 2008 Vol.11 no.77-80; s.21-22

Maria Szymonowicz, Stanisław Pielka, Danuta Paluch, Bogusława Żywicka, Ewa Karuga, Dorota Obłąkowska, Stanisław Błażewicz.: Badania oddziaływania kompozytu węglowo-krzemowego na elementy morfotyczne krwi = Studies of composite carbon/silicon reaction on cellular morphotic element of blood. Eng.Biomater. 2009,12,89-91; s.130-134

Wewnętrzne projekty badawcze w ramach działalności statutowej Uczelni

Kierownik zadania badawczego w ramach działalności statutowej p.t.: „Ocena wpływu materiałów węglowych na aktywację układu krzepnięcia i proces hemolizy.” Współpraca z Katedrą Biomateriałów Akademii Górniczo-Hutniczej w Krakowie. Projekt wewnętrzny realizowany był w Zakładzie Chirurgii Eksperymentalnej i Badania Biomateriałów AM ST-116 p.t: Ocena wpływu materiałów węglowych na aktywację układu krzepnięcia i proces hemolizy w latach 2008 r. - 2010 r. Kierownik i główny wykonawca, koordynator tematu, nadzór nad prawidłowym przebiegiem dokumentów i procedur badawczych. Temat zakończony publikacjami.

Maria Szymonowicz, Stanisław Pielka, Danuta Paluch, Bogusława Żywicka, Ewa Karuga, Dorota Obłąkowska, Stanisław Błażewicz.: Wpływ materiałów węglowych na krzepnięcie krwi = Influence of carbon materials on blood coagulation. Eng.Biomater. 2009 Vol.12 no.89-91; s.135-139

Maria Szymonowicz, Stanisław Pielka, Danuta Paluch, Bogusława Żywicka, Dorota Obłąkowska, Stanisław Błażewicz.: Badania działania hemolitycznego wybranych materiałów węglowych = Study of the haemolytic action of selected carbon materials. Eng.Biomater. 2008 Vol.11 no.77-80; s.21-22

Maria Szymonowicz, Aneta Frączek-Szczypta, Zbigniew Rybak, Stanisław Błażewicz.: Comparative assessment of the effect of carbon-based material surfaces on blood clotting activation and haemolysis. *Diam. Rel. Mater.* 2013 Vol.40; s.89-95

Maria Szymonowicz, Stanisław Pielka, Danuta Paluch, Bogusława Żywicka, Ewa Karuga, Dorota Obłąkowska, Stanisław Błażewicz.: Badania oddziaływania kompozytu węglowo-krzemowego na elementy morfotyczne krwi = Studies of composite carbon/silicon reaction on cellular morphotic element of blond. *Eng.Biomater.* 2009,12,89-91; s.130-134

Kierownik zadania badawczego w ramach działalności statutowej „Badania hemozgodności niemetalicznych materiałów kompozytowych modyfikowanych nanocząsteczkami”. Współpraca z Katedrą Biomateriałów Akademii Górniczo-Hutniczej w Krakowie. Projekt wewnętrzny realizowany był w Zakładzie Chirurgii Eksperymentalnej i Badania Biomateriałów Kierownik i główny wykonawca, koordynator tematu. Nadzór nad prawidłowym przebiegiem procedur badawczych i dokumentów. UMW **ST-619**, w latach 2011 r.–2013 r. Temat zakończony publikacją.

Maria Szymonowicz, Zbigniew Rybak, Aneta Frączek-Szczypta, Danuta Paluch, Agnieszka Rusak, Katarzyna Nowicka, Marta Błażewicz.: Haemocompatibility and cytotoxic studies of non-metallic composite materials modified with magnetic nano and microparticles. *Acta Bioeng.Biomech.* 2015,.17,.3; s.49-58

Kierownik zadania badawczego w ramach działalności statutowej: „Badania trombogenności wybranych bezwanadowych stopów tytanu poddanych obróbce powierzchniowej”. Współpraca z Wydziałem Chemicznym Politechniki Śląskiej, Gliwicach. Projekt wewnętrzny realizowany był w Zakładzie Chirurgii Eksperymentalnej i Badania Biomateriałów UMW **ST- 668**, w latach 2012 r. - 2014 r. Koordynator badań tematu. Nadzór nad prawidłowym przebiegiem procedur badawczych i dokumentów. Przygotowanie raportów z badań. Opracowanie merytoryczne wystąpień konferencyjnych, plakatów, artykułów. Temat zakończony publikacją.

Maria Szymonowicz, Alicja Kazek-Kęsik, Maciej Sowa, Bogusława Żywicka, Zbigniew Rybak, Wojciech Simka.: On influence of anodic oxidation on thrombogenicity and bioactivity of the Ti-13Nb-13Zr alloy. *Acta Bioeng.Biomech.* 2017,.19,.2; s.41-50.

Kierownik zadania badawczego w ramach działalności statutowej p.t: „Badania biologiczne materiału kościozastępczego oraz właściwości hemostatycznych preparatów stomatologicznych”. Kierownik i główny wykonawca badań in vitro. Współpraca z Katedrą i

Zakładem Mikrobiologii UMW i Instytutem Szkła i Ceramiki i Materiałów Budowlanych, Oddział Ceramiki i Betonów Zakład Biomateriałów w Warszawie, w Warszawie. Koordynator badań tematu. Nadzór nad prawidłowym przebiegiem procedur badawczych i dokumentów. Przygotowanie raportów z badań. Opracowanie merytoryczne wystąpień konferencyjnych, plakatów, artykułów. Projekt badawczy w **UMW ST.B080.17.025** w latach 2017 r.- 2019 r. Temat zakończony publikacjami i wystąpieniami na konferencjach.

Szymonowicz Maria, Rusak Agnieszka, Pajączkowska Magdalena, Nowicka Joanna, Wiśniewska Kamila, Żywicka Bogusława, Rybak Zbigniew, Dobrzyński Maciej: Assessment of cytotoxic and antimicrobial activity of selected gingival haemostatic agents - in vitro study, Acta of Bioengineering and Biomechanics, 2020, vol. 22, nr 3, s. 185-198, DOI:10.37190/ABB-01649-2020-03

Maria Szymonowicz, Kamila Kołodziejczyk, Agnieszka Rusak, Zbigniew Jaegermann, Maciej Dobrzyński, Zbigniew Rybak, Bogusława Żywicka: „Badania biogodności cementu szkło-jonomerowego w kontakcie z fibroblastami = Biocompatibility evaluation of glass ionomer cement in contact with fibroblast cells”. W: Jubileusz 70-lecia Gdańskiej Stomatologii - Międzynarodowa Konferencja Naukowo-Szkoleniowa "Onkologia we współczesnej stomatologii" Gdańsk, 28.05.2018 r.; Streszczenia 2018, s.98-103.

Maria Szymonowicz, Kamila Kołodziejczyk, Joanna Nowicka, Magdalena Pajączkowska, Agnieszka Rusak, Bogusława Żywicka, Zbigniew Rybak, Maciej Dobrzyński: „Badania biogodności *in vitro* preparatu hemostatycznego”. W: Program i materiały XVIII Konferencji "Biomateriały i mechanika w stomatologii". Ustroń, 11-14 października 2018 r.; Streszczenia 2018, s.65 poz.50.

Maria Szymonowicz, Magdalena Pajączkowska, Joanna Nowicka, Adriana Janczura, Z. Jaegermann, Bogusława Żywicka.: „Podatność cementu szkło-jonomerowego na adhezję i tworzenie biofilmu przez wybrane drobnoustroje”. X Jubileuszowe Ogólnopolskie Sympozjum Naukowe z cyklu: "Biofilm tworzony przez drobnoustroje w patogenie zakażeń"- "Poszukiwanie nowych rozwiązań diagnostycznych i terapeutycznych w ograniczaniu ekspansji drobnoustrojów". Kudowa Zdrój, 17-19 maja 2018. Forum Zakaż. Streszczenia ,T.9 nr 2; s.106.

Kamila Kołodziejczyk, Maria Szymonowicz, Joanna Nowicka, Magdalena Pajączkowska, Agnieszka Rusak, Bogusława Żywicka, Maciej Dobrzyński, Zbigniew Rybak.: Studies of haemostatic dressings reaction on fibroblasts and microorganisms W: 3rd Wrocław Scientific Meetings. Wrocław, 1st-2nd March 2019 ; eds Julita Kulbacka, Nina Rembiałkowska, Joanna Weźgowiec; Wrocław : Wydawnictwo Naukowe TYGIEL sp. z o.o., 2019; s.51 poz.O23 ISBN 978-83-65932-64-8

Wykonawca zadania badawczego w ramach działalności statutowej p.t.: „Badania biogodności nanohydroksyapatytów i nanohydroksyapatytów domieszkowanych jonami ziem rzadkich, Współpraca z Instytutem Niskich Temperatur i Badań Strukturalnych im. Włodzimierza Trzebiatowskiego Polskiej Akademii Nauk we Wrocławiu. Kierownik prof. dr

hab. Zbigniew Rybak. Projekt wewnętrzny realizowany był w Zakładzie Chirurgii Eksperymentalnej i Badania Biomateriałów UMW **ST- 855**, Główny wykonawca, badacz, koordynator tematu, nadzór nad prawidłowym przebiegiem procedur badawczych i dokumentów. Opracowanie merytoryczne wystąpień konferencyjnych, plakatów, artykułów. w **latach 2015 r.- 2017 r.** Temat zakończony publikacjami wystąpieniami na konferencjach.

Maria Szymonowicz, Mariusz Korczyński, Maciej Dobrzyński, Katarzyna Zawisza, Marcin Mikulewicz, Ewa Karuga-Kuźniewska, Bogusława Żywicka, Zbigniew Rybak, Rafał J. Wiglus: Cytotoxicity evaluation of high-temperature annealed nanohydroxyapatite in contact with fibroblast cells. Materials 2017 Vol.10 no.6; art.590 [13 s.]

Kamila Kołodziejczyk, K. Dudziak-Milkowska, Zbigniew Rybak, **Maria Szymonowicz**, P. Kosior, Maciej Dobrzyński.: Zastosowanie materiałów hydroksyapatytowych w regeneracji tkanki kostnej. Gerontol.Współcz. 2016 Vol.4 nr 2; s.81-84

Kamila Kołodziejczyk, **M. Szymonowicz**, Maciej Dobrzyński, Bogusława Żywicka, R. J. Wiglus, Zbigniew Rybak.: Ocena działania cytotoksycznego nanohydroksyapatytu w badaniach in vitro. W:XVI Konferencja "Biomateriały i mechanika w stomatologii" Ustroń [13.-16.10.] 2016. Program i streszczenia referatów; s.33 poz.16.

Krystian Kirstein, M. Cykowska, Kamila Kołodziejczyk, Maciej Dobrzyński, **Maria Szymonowicz**, A. Skalec, M. Szklarz, A. Chrószcz, M. Janeczek, Z. Rybak.: Hydroksyapatytowe materiały biodegradowalne w chirurgii stomatologicznej. W: X Konferencja Naukowo-Szkoleniowa "Środowisko a stan zdrowia jamy ustnej". Nałęczów, 27 kwietnia 2016 r.; Lublin : Andale Druk i Reklama sp. z o. o., 2016; s.88 poz.PB14.

Wykonawca zadania badawczego w ramach działalności statutowej p.t.: Analiza mikrostruktury miazgi zęba” oraz Badania biogodności biomateriałów domieszkowanych nanofluoro - i nanohydroksyapatytem stosowanych w stomatologii odtwórczej i regeneracyjnej” temat badawczy doktoranta lek, dent. Wojciecha Zakrzewskiego Główny wykonawca, badacz, koordynator tematu, nadzór nad prawidłowym przebiegiem procedur badawczych i dokumentów. Kierownik prof. dr hab. Zbigniew Rybak. Projekt wewnętrzny realizowany był w Zakładzie Chirurgii Eksperymentalnej i Badania Biomateriałów UMW **SUB.B080.21.075**. 01.01.2021-31.12.2021 r. Temat zakończony publikacjami i wystąpieniem na konferencji.

Wiśniewska Kamila, Rybak Zbigniew, **Szymonowicz Maria**, Kuropka Piotr, Dobrzyński Maciej: Review on the lymphatic vessels in the dental pulp, Biology, 2021, vol. 10, nr 12, art.1257 [12 s.], DOI:10.3390/biology10121257

Zakrzewski Wojciech, Dobrzyński Maciej, Zawadzka-Knefel Anna, Lubojański Adam, Dobrzyński Wojciech, Janecki Mateusz, Kurek Karolina, **Szymonowicz Maria**, Wiglusz Rafał Jakub, Rybak Zbigniew: Nanomaterials application in endodontics, *Materials*, 2021, vol. 14, nr 18, art.5296 [34 s.], DOI:10.3390/ma14185296

Wiśniewska Kamila, Dobrzyński Maciej, **Szymonowicz Maria**, Kuropka Piotr, Kaleta-Kuratewicz Katarzyna, Rybak Zbigniew: Thermographic and microscopic examinations of lymph vessels' presence in teeth designated for fixed prosthesis, *The European journal of prosthodontics and restorative dentistry*, 2021, vol. 29, nr 3, P73 poz.PP72, [44th Annual Conference of the European Prosthodontic Association (EPA). Athens, Greece, 30th September - 2 October 2021. Abstracts]

Wykonawca zadania badawczego w ramach działalności statutowej pt.: „Ocena biogodności in vitro modułowych płytek ze stopu tytanu do osteosyntezy”. Projekt wewnętrzny realizowany w Centrum Badań Przedklinicznych ze środków subwencji, Projekt wewnętrzny realizowany w Centrum Badań Przedklinicznych SUBZ.Z516.22.011, w okresie 01.01.2022-31.12.2022 r.

Wykonawca zadania badawczego w ramach działalności statutowej pt.: „Modyfikacja właściwości użytkowych powierzchni aparatów ortodontycznych z zastosowaniem warstwy grafenowej”. Projekt wewnętrzny realizowany w Centrum Badań Przedklinicznych SUBZ.Z516.23.010, w okresie 01.01.2023-31.12.2023

Wykonawca projektu konkursowego w ramach działalności statutowej pt.: Ocena fizykochemiczna i biologiczna nanohydroksyapatytu i nanofluoroapatytu w badaniach in vitro. r. Kierownik doktorant lek dent. Wojciech Zakrzewski. Okres realizacji 01.01.2021r.-31.12.2023 r. Projekt realizowany w Centrum Badań Przedklinicznych. Publikacje z badań:

Zakrzewski Wojciech, Dobrzyński Maciej, Dobrzyński Wojciech, Zawadzka-Knefel Anna, Janecki Mateusz, Kurek Karolina, Lubojański Adam, **Szymonowicz Maria**, Rybak Zbigniew, Wiglusz RafałJ.: Nanomaterials application in orthodontics, *Nanomaterials*, 2021, vol. 11, nr 2, art.337 [19 s.],DOI:10.3390/nano11020337

Zakrzewski Wojciech, Dobrzyński Maciej, Dobrzyński Wojciech, Zawadzka-Knefel Anna, Janecki Mateusz, Kurek Karolina, Lubojański Adam, **Szymonowicz Maria**, Rybak Zbigniew, Wiglusz RafałJ.: Zastosowanie nanomateriałów w ortodoncji, II Sympozjum; Biomateriały w medycynie i kosmetologii;. Toruń, 28 stycznia 2021 r. Materiały konferencyjne, Toruń 2021, 81 s.

Uczestnictwo w realizacji grantów dla młodych naukowców

STM.B040.16.006 p.t.: „Ocena biogodności, bezpieczeństwa oraz funkcjonalności implantów Ti-6Al-7Nb wytworzonych metodą selektywnego przetapiania proszków (SLM)”. Współwykonawca badań, koordynator tematu. Nadzór nad prawidłowym przebiegiem procedur badawczych i dokumentów badań. Współudział w przygotowaniu raportów z badań i manuskryptu. Kierownik dr n med. Olga Szachnowska. Projekt wewnętrzny realizowany w Katedrze i Zakład Chirurgii Stomatologicznej UMW oraz Zakładzie Chirurgii Eksperymentalnej i badania Biomateriałów UMW w latach 2016 r.- 2019 r. Temat zakończony publikacjami.

Janeczek Maciej, Świdorski Jacek, Czerski Albert, Żywicka Bogusława, Bujok Jolanta, **Szymonowicz Maria**, Bilewicz Ewa, Dobrzyński Maciej, Korczyński Mariusz, Chrószcz Aleksander, Rybak Zbigniew: Preliminary evaluation of thulium doped fiber laser in pig model of liver surgery, BioMed Research International, 2018, vol. 2018, art.3275284 [7 s.], DOI:10.1155/2018/3275284

Kamila Kołodziejczyk, **Maria Szymonowicz**, Maciej Dobrzyński, Bogusława Żywicka, Zbigniew Rybak, Olga Szachnowska, Patrycja Szymczyk, Rafał J. Wigłusz: “Biocompatibility evaluation of Ti-6Al-7Nb implants produced by selective laser melting”. W:42nd Annual Conference of the European Prosthodontic Association (EPA) and EPA-SEPES Joint Meeting "Digital natives in prosthodontics". Madrid, September 13th-15th, 2018. Abstracts book 2018; s.84 Abs

STM.B080.17.059 p.t.: „Badanie układu limfatycznego w zębie i tkankach przyzębia Współwykonawca badań, koordynator tematu. Nadzór nad prawidłowym przebiegiem procedur badawczych i dokumentów. Współudział w opracowaniu raportu z badań i wystąpień na konferencjach oraz manuskryptów Projekt wewnętrzny realizowany w Zakładzie Chirurgii Eksperymentalnej i Badania Biomateriałów UMW. Kierownik, doktorantka lek dent. Kamila Wiśniewska Wykonawca badań w latach 2017 r. - 2021 r. Temat zakończony doktoratem i publikacjami

Wiśniewska Kamila, Rybak Zbigniew, **Szymonowicz Maria**, Kuropka Piotr, Kaleta-Kuratewicz Katarzyna, Dobrzyński Maciej: Detection of lymphatic vessels in dental pulp, Biology, 2022, vol. 11, nr 5, art.635 [17 s.], DOI:10.3390/biology11050635

Wiśniewska Kamila, Rybak Zbigniew, Wątrobiński Marcin, Struszczyk Marcin H., Filipiak Jarosław, Żywicka Bogusława, **Szymonowicz Maria**: Bioresorbable polymeric materials - current state of knowledge, Polimery, 2021, vol. 66, nr 1, s. 3-10, DOI:10.14314/polimery.2021.1.1

STM B080.16.005 p.t.: „Ocena biologiczna i fizykochemiczna cienkich warstw na bazie tytanu i miedzi”. Współwykonawca, koordynator tematu. Nadzór nad prawidłowym przebiegiem . dokumentów i procedur badawczych. Zakładzie Chirurgii Eksperymentalnej i Badania

Biomateriałów Kierownik, doktorantka mgr inż. Małgorzata Osękowska, w latach 2016 r. – 2018 r. Wykonawca badan. Temat zakończony doktoratem i publikacją.

Małgorzata Osękowska, Ewa Karuga-Kuźniewska, Damian Wojcieszak, Michał Mazur, Agata Poniedziałek, Danuta Kaczmarek, **Maria Szymonowicz**, Zbigniew Rybak.: Influence of nanocrystalline structure and surface properties of TiO₂ thin films on the viability of L929 cells. Pol.J.Chem.Technol. 2015., 17, .3; s.33-39.

Uczestnictwo w realizacji projektów w ramach współpracy naukowo-badawczej z Katedrą i Zakładem Stomatologii Dziecięcej i Stomatologii Przedklinicznej UMW, kierownik Jednostki i projektów dr hab. Maciej Dobrzyński, prof. uczelni

SUB.B180.21.055, pt. „Badania in vitro wybranych materiałów zawierających flour stosowanych w stomatologii odtwórczej”, członek zespołu badawczego w okresie 01.01.2021-31.12.2021r. Temat zakończony publikacjami i wystąpieniami na konferencjach.

Lubojański Adam, Dobrzyński Maciej, Nowak Nicole, Rewak-Soroczyńska Justyna, Sztylek Klaudia, Zakrzewski Wojciech, Dobrzyński Wojciech, **Szymonowicz Maria**, Rybak Zbigniew, Wilusz Katarzyna, Wiglusz Rafał J.: Application of selected nanomaterials and ozone in modern clinical dentistry, Nanomaterials, 2021, vol. 11, nr 2, art.259 [30 s.], DOI:10.3390/nano11020259

Zakrzewski Wojciech, Dobrzyński Maciej, Dobrzyński Wojciech, Zawadzka-Knefel Anna, Janecki Mateusz, Kurek Karolina, Lubojański Adam, **Szymonowicz Maria**, Rybak Zbigniew, Wiglusz Rafał J.: Nanomaterials application in orthodontics, Nanomaterials, 2021, vol. 11, nr 2, art.337 [19 s.], DOI:10.3390/nano11020337

Skorulska Aleksandra, Piszko Paweł, Rybak Zbigniew, **Szymonowicz Maria**, Dobrzyński Maciej: Review on polymer, ceramic and composite materials for CAD/CAM indirect restorations in dentistry- application, mechanical characteristics and comparison, Materials, 2021, vol. 14, nr 7, art.1592 [21s.], DOI:10.3390/ma14071592

Zakrzewski Wojciech, Dobrzyński Maciej, Zawadzka-Knefel Anna, Lubojański Adam, Dobrzyński Wojciech, Janecki Mateusz, Kurek Karolina, **Szymonowicz Maria**, Wiglusz Rafał Jakub, Rybak Zbigniew: Nanomaterials application in endodontics, Materials, 2021, vol. 14, nr 18, art.5296 [34 s.], DOI:10.3390/ma14185296

Lubojański Adam, Dobrzyński Maciej, Nowak Nicole, Rewak-Soroczyńska Justyna, Sztylek Klaudia, Zakrzewski Wojciech, Dobrzyński Wojciech, **Szymonowicz Maria**, Rybak Zbigniew, Wilusz Katarzyna, Wiglusz Rafał J.: Zastosowanie wybranych nanomerycznych form materiałów w połączeniu z aplikacją cząsteczek ozonu we współczesnej stomatologii klinicznej, II Sympozjum „Biomateriały w medycynie i kosmetologii”, Toruń, 28 stycznia 2021 r. Materiały konferencyjne, Toruń 2021, 81 s.

Skorulska Aleksandra, Piszko Paweł, Rybak Zbigniew, **Szymonowicz Maria**, Dobrzyński Maciej: Charakterystyka współczesnych materiałów ceramicznych oraz kompozytowych wykorzystywanych w technologii CAD/CAM w stomatologii, II Sympozjum „Biomateriały w medycynie i kosmetologii”, Toruń, 28 stycznia 2021 r. Materiały konferencyjne, Toruń 2021, 81 s.

Zakrzewski Wojciech, Dobrzyński Maciej, Dobrzyński Wojciech, Zawadzka-Knefel Anna, Janecki Mateusz, Kurek Karolina, Lubojański Adam, **Szymonowicz Maria**, Rybak Zbigniew, Wigłusz Rafał J.: Zastosowanie nanomateriałów w ortodoncji, II Sympozjum „Biomateriały w medycynie i kosmetologii”, Toruń, 28 stycznia 2021 r. Materiały konferencyjne, Toruń 2021, 81 s.

SUBZ.B180.22.091 pt. „Badania in vitro wybranych stomatologicznych cementów szkłojonomerowych tradycyjnych oraz modyfikowanych żywicą zawierających wypełniacz nieorganiczny w postaci nonfluoroapatytu domieszkowanego jonami biologicznie aktywnymi”, członek zespołu badawczego w okresie 01.01.2022-31.12.2022 r. Temat zakończony publikacjami i wystąpieniami na konferencjach

Świtała Mateusz, Zakrzewski Wojciech, Rybak Zbigniew, **Szymonowicz Maria**; Dobrzyński Maciej: The Use of Modern Technologies by Dentists in Poland: Questionnaire among Polish Dentists, *Healthcare* 2022, 10, 225. <https://doi.org/10.3390/healthcare10020225>

Sztyler Klaudia, Dobrzyński Maciej, Pajęzkowska Magdalena, Nowicka Joanna, **Szymonowicz Maria**, Watras Adam, Wigłusz Rafał J.: Preformed crowns in pediatric dentistry - composition and microbiological properties, *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, [93], ISBN 978-83-939559-6-1, s.[84] poz.P-24

Zakrzewski Wojciech, Dobrzyński Maciej, Rybak Zbigniew, **Szymonowicz Maria**, Lubojański Adam, Szyszka Katarzyna, Watras Adam, Wigłusz Rafał J.: Application of nanofluoroapatite in alveolar bone regeneration surgery *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, [93], ISBN 978-83-939559-6-1, s.[90] poz.P-30

Zbańska Justyna, Dobrzyński Maciej, Pajęzkowska Magdalena, Nowicka Joanna, Rusak Agnieszka, **Szymonowicz Maria**, Watras Adam, Wigłusz Rafał J.: Impact of synthesized fluorine-substituted hydroxyapatite addition on physical properties and cytotoxicity of epoxy resin-based endodontic sealers, *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, [93], ISBN 978-83-939559-6-1, s.[91 s.] poz.P-31

Dobrzyński Wojciech, Mielan Bartosz, **Szymonowicz Maria**, Dobrzyński Maciej, Watras Adam, Wiglusz Rafał J., Mikulewicz Marcin: Ocena biogodności dwuskładnikowych cementów ortodontycznych domieszkowanych nanofluoroapatytem, VII Ogólnopolska Konferencja Naukowa „Współczesne zastosowanie metod analitycznych w farmacji i medycynie”. Wrocław, 15 grudnia 2022 roku. Książka abstraktów, Wrocław 2022, 53 s.

SUBZ.B180.23.054, pt. „Badania in vitro zawartości jonów fluorkowych w wybranych komercyjnych herbatach oraz ich uwalniania z autorskich biokompozytów domieszkowanych nanofluoroapatytem”. w członek zespołu badawczego okresie 01.01.2023-31.12.2023 r. Temat zakończony publikacjami. Temat zakończony publikacją

Lubojański Adam, Piesiak-Pańczyszyn Dagmara, Zakrzewski Wojciech, Dobrzyński Wojciech, **Szymonowicz Maria**, Rybak Zbigniew, Mielan Bartosz, Wiglusz Rafał J., Watras Adam, Dobrzyński Maciej: The safety of fluoride compounds and their effect on the human body - a narrative review, Materials, 2023, vol. 16, nr 3, art.1242 [20 s.], DOI:10.3390/ma16031242

Uczestnictwo w realizacji badań komercyjnych

Umowa 2055 „Badanie toksyczności subchronicznej projektowanych siatek chirurgicznych Dallop M, cecha TMS” umowa z Tricomed S.A., Łódź , w czasie 14.02.2006 r. – 15.07.2006 r. **Wykonawca** pracy naukowo-badawczej.

Nr wew. AM 2065 „Badania wstępne działania hemostatycznego materiałów chitozanowo-alginianowych”, umowa z Instytutu Włókien Chemicznych w Łodzi, w czasie 3.04.2006 r. 2.06.2006 r. **Kierownik i wykonawca pracy naukowo-badawczej.**

Nr wew. AM 2109 „Badania działania hemostatycznego opatrunku chitozanowo-alginianowego”, umowa z Instytut Biopolimerów i Włókien Chemicznych, w Łodzi, w czasie 20.09.2007r. – 31.10.2007r. **Kierownik i wykonawca pracy naukowo-badawczej.**

AM 2111 „ Badania działania hemostatycznego opatrunku fibrynowego”, umowa z Instytut Biopolimerów i Włókien Chemicznych w Łodzi, w czasie 05.10.2007r. – 15.12.2007r **Kierownik i wykonawca tematu.**

Nr wew. AM 2109 „Badania działania hemostatycznego opatrunku chitozanowo-alginianowego”, umowa z Instytutem Biopolimerów i Włókien Chemicznych, w Łodzi, w czasie 20.09.2007r. – 31.10.2007r. **Kierownik i wykonawca pracy naukowo-badawczej.**

AM 2111 „Badania działania hemostatycznego opatrunku fibrynowego”, umowa z Instytut Biopolimerów i Włókien Chemicznych w Łodzi, w czasie 05.10.2007r. – 15.12.2007r **Kierownik i wykonawca tematu.**

Nr wew. AM U- 2135 „Badania hemozgodności protezy naczyń krwionośnych z modyfikowanej celulozy bakteryjnej”, umowa z Instytutem Biopolimerów i Włókien Chemicznych w Łodzi, w czasie 04.05.2009 r. - 15. 09. 2009 r. **Kierownik i wykonawca pracy naukowo-badawczej.**

U-2159 „Badania hemostatyczne dwóch rodzajów włókien do zastosowań medycznych” umowa z Politechniką Łódzką, Wydziałem Technologii Materiałowych i Wzornictwa Tekstyliów , w czasie 01.04.2011 - 10.05. 2011. **Kierownik i wykonawca pracy naukowo-badawczej.**

Umowa, UM 303/U52/2012.pt.: Ocena cytotoksyczności sześciu wybranych polimerów, na podstawie hodowli komórkowych *in vitro*, przy zastosowaniu linii komórkowych (fibroblasty) i biozgodności z krwią.” w ramach **Projektu „WROVASC – Zintegrowane Centrum Medycyny Sercowo-Naczyniowej”**, Zadania badawczego pt:„Opracowanie nowej generacji biodegradowalnych stentów. Rozwój badań i doświadczenia związane z wytworzeniem stentów wchłaniających do leczenia powikłań miażdżycy naczyń w ramach Programu Operacyjnego Innowacyjna Gospodarka na lata 2007-2013.”Realizacja od 16.02.2012 r.- 30.10.2012 r. **Kierownik i wykonawca pracy naukowo-badawczej.**

Umowa, UM 303/U52/2012. w ramach Zadanie badawczego pn„Opracowanie nowej generacji biodegradowalnych stentów. Rozwój badań i doświadczenia związane z wytworzeniem stentów wchłaniających do leczenia powikłań miażdżycy naczyń w ramach **projektu „WROVASC – Zintegrowane Centrum Medycyny Sercowo-Naczyniowej”** realizowanego w ramach Programu Operacyjnego Innowacyjna Gospodarka na lata 2007-2013.” Ocena cytotoksyczności sześciu wybranych polimerów, na podstawie hodowli komórkowych *in vitro*, przy zastosowaniu linii komórkowych (fibroblasty) i biozgodności z

krwią.” 2012 r. umowa, 303/U 52/2012. Kierownik i główny wykonawca, koordynator tematu. Nadzór nad prawidłowym przebiegiem dokumentów i procedur badawczych. w ramach zadanie 2 "Opracowanie nowej generacji biodegradowalnych stentów. Rozwój badań i doświadczenia związane z wytworzeniem stentów wchłanialnych do leczenia powikłań miażdżycy naczyń". Katedry Inżynierii Biomedycznej, Mechatroniki i Teorii Mechanizmów Politechniki Wrocławskiej, 2008 r. – 2014 r. Projekt zakończony publikacją.

Szymonowicz M., Rybak Z., Witkiewicz W., Pezowicz C., Filipiak J., *In vitro* hemocompatibility studies of (poly(L-lactide) and poly(L-lactide-co-glycolide) as materials for bioresorbable stents manufacture, Acta. Bioeng. Biomech., 2014, 16(4), 131-139.

KOME.B080.17.007 p.t.: „Badania toksyczności ostrej i podostrej cementu szkło-jonomerowego przeznaczonego do zastosowania w otochirurgii- badania w oparciu o normę PN-EN ISO10993-11” zawarta z Instytutem Ceramiki i Materiałów Budowlanych, Oddział Ceramiki i Betonów Zakład Biomateriałów w Warszawie, w latach 2017 r.-2018 r. Wykonawca pracy naukowo-badawczej.

Bogusława Żywicka, **Maria Szymonowicz**, Maciej Janeczek, Albert Czerski, Zbigniew Rybak, Maciej Dobrzyński, Lidia Ciołek, Zbigniew Jaegermann.: „Cement szkło-jonomerowy do zastosowań w otochirurgii - badania toksyczności ostrej i subchronicznej. W: IX Sympozjum "Współczesna myśl techniczna w naukach medycznych i biologicznych". Wrocław, 22-23 czerwca 2018 r. Materiały konferencyjne; Wrocław : Oddział Polskiej Akademii Nauk we Wrocławiu, 2018; Streszczenia 2018, s.150-152 ISBN 978-83-942714-8-0

KOME.B080.16.012 pt. „Badania cytotoksyczności i hemozgodności polimerów bioresorbowalnych modyfikowanych powierzchniowo wiązką lasera” zawarta z Politechniką Wrocławską. Praca badawcza jest realizowana w ramach projektu naukowego Nr 2013/09/B/ST8/02423 pt.: „Wpływ parametrów technologicznych procesu laserowego na bio-fizyko-chemiczne właściwości polimerów biodegradowalnych”, finansowanego ze środków Narodowego Centrum Nauki. Projekt jest realizowany w Katedrze Inżynierii Biomedycznej, Mechatroniki i Teorii Mechanizmów na Wydziale Mechanicznym Politechniki Wrocławskiej. **Kierownik i główny wykonawca**, koordynator tematu. Nadzór nad prawidłowym przebiegiem dokumentów i procedur badawczych, 2016 r. - 2017 r. Projekt zakończony publikacją.

Magdalena Tomanik, Magdalena Kobielarz, **Maria Szymonowicz**, Katarzyna Łęcka, Arkadiusz Antończak, Jarosław Filipiak, Celina Pezowicz.: Influence of CO₂, laser surface irradiation

on mechanical properties and cytotoxicity of PLGA W:28th Annual Conference of the European Society for Biomaterials (ESB) "Translational activities for exploiting research on Biomaterials". Athens, Greece, September 4-8, 2017. Book of abstracts; s.862

Magdalena Tomanik, Magdalena Kobielarz, **Maria Szymonowicz**, Katarzyna Łęcka, Arkadiusz Antończak, Jarosław Filipiak, Celina Pezowicz.: Mechanical and biological evaluation of poly(L-lactide) with CO₂, laser surface modification. W:28th Annual Conference of the European Society for Biomaterials (ESB) "Translational activities for exploiting research on Biomaterials". Athens, Greece, September 4-8, 2017. Book of abstracts; s.863

KOME.B080.19.016 Badania cytotoksyczności tytanowych struktur siateczkowych.” Umowa z Katedrą Inżynierii Biomedycznej, Mechatroniki i Teorii Mechanizmów na Wydziale Mechanicznym Politechniki Wrocławskiej w terminie, w 11.11.2019 r. -06.12.2019. **Kierownik i wykonawca** pracy naukowo-badawczej.

KOME. B080.19.015 „Badania jałowości granulatu i membran z PLA do leczenia ubytków kostnych w chirurgii, ortopedii i stomatologii.” umowa zawarta ze Staropolskim Towarzystwem Inwestycyjnym siedzibą w Warszawie, Staropolskim Towarzystwem Inwestycyjnym sp. zoo. z siedzibą w Warszawie w terminie 01.09. 2019 r.-15.10.2019 r. **Kierownik i wykonawca** pracy naukowo-badawczej.

KOME.B080.19.001 „Badania działania cytotoksycznego granulatu i membran z PLA do leczenia ubytków kostnych w chirurgii, ortopedii i stomatologii.”, umowa z Staropolskim Towarzystwem Inwestycyjnym sp. zoo. z siedzibą w Warszawie, w terminie 21.01.2019.-12.04.2019 r. **Kierownik i wykonawca** pracy naukowo-badawczej.

KOME B080. 21.001 Badania cytotoksyczności i endotoksyn na opakowaniach poliamidowopolietylenowych do zastosowań w medycynie” na zlecenie Instytutu Technologii Bezpieczeństwa „MORATEX”, 01.12.2020 r.- 28.02.2021 r. **Kierownik i wykonawca** pracy naukowo-badawczej.

KOME.B080.20.16: Biologiczna ocena trzech serii prototypowych biodegradowalnych biokompozytów w oparciu o normy: PN-EN ISO 10993-6: „Miejscowa reakcja po implantacji” oraz PN-EN ISO 10993-11: „Badania toksyczności układowej”. Praca realizowana w ramach projektu „Wielofunkcyjny materiał kompozytowy o właściwościach

przeciwdrobnoustrojowych i pro-regeneracyjnych do odbudowy tkanki kostnej – GlassPoPep, TECHMATSTRATEG2/406384/7/NCBR/2019.”.Umowa z Sieć Badawcza Łukaszewicz, Instytut Ceramiki i Materiałów Budowlanych Oddział Ceramiki i Betonów Warszawa w czasie 01.03.2021 r. - 1.12 2022 r. , **wykonawca** pracy naukowo-badawczej.

KOME Z 516.23.002 „Badanie wpływu urządzenia wspierającego regenerację ran na proliferację komórek”, umowa z INVENTMED Sp. z o.o, Świętochłowice, w czasie 13.03.2023 r. - 13.05.2023 r. **wykonawca** pracy naukowo-badawczej.

5.5. Aktywny udział w krajowych i międzynarodowych konferencjach naukowych

Jestem pierwszym autorem lub współautorem wielu wystąpień na konferencjach krajowych. Wystąpienia na zjazdach krajowych obejmują łącznie 95 streszczeń i doniesień zjazdowych.

5.6. Patenty

Nie dotyczy

5.7. Kursy, szkolenia, staże

Staż

- 1) Staż naukowy krajowy w **Oddziale Spektroskopii Optycznej Instytutu Niskich Temperatur i Badań Strukturalnych im. Włodzimierza Trzebiatowskiego PAN we Wrocławiu**, przedmiotem którego było zapoznanie się z metodyką fizykochemicznej oceny materiału nanohydroksyapatytowego przy użyciu rentgenowskiej dyfraktometrii proszkowej (XRD) oraz transmisyjnej mikroskopii elektronowej (TEM). Efektem stażu jest publikacja (kierownik: dr hab. n. chem, Rafał J. Wiglusz profesor uczelni.nadzw., **01-28 lutego 2017 roku**)
- 2) Staż naukowy krajowy w **Zakładzie Histologii i Embriologii Uniwersytetu Przyrodniczego we Wrocławiu** obejmujący szkolenie w zakresie technik mikroskopowych stosowanych do oceny biogodności scaffoldów wytwarzanych w druku 3D. Efektem stażu jest publikacja. (kierownik: dr hab. Piotra Kuropki, profesor uczelni.nadzw., **01-29 lipca 2022 roku**)
- 3) Staż naukowy krajowy w **Pracowni Hodowli Komórkowej, Zakładu Immunologii Chorób Zakaźnych Instytutu Immunologii i Terapii Doświadczalnej im. Ludwika Hirszfelda PAN we Wrocławiu**, który obejmował zagadnienia technik hodowli

wybranych linii komórkowych. (kierownik: Prof. zw. dr hab. Andrzej Gamian, **02-27 maja 2022 roku**)

Szkolenia (w ramach samodoskonalenia zawodowego)

1. Szkolenia w ramach członkostwa Polskiego Towarzystwa Diagnostów Laboratoryjnych:

- IV Konferencja Naukowo-Szkoleniowa Zaburzenia Odporności Wieku Rozwojowego,, Stare i nowe mediatory reakcji zapalnej”, Polskie Towarzystwo Diagnostów Laboratoryjnych (PTDL) Oddział we Wrocławiu 10-11. 04. 2003 r.
- Organizacja i wdrażanie systemu jakości w medycznych laboratoriach diagnostycznych w Polsce. Tworzenie dokumentacji systemu jakości. PTDL Oddział we Wrocławiu 15.01-17. 01. 2004 r., Wrocław.
- Zasady prowadzenia kontroli jakości w pracowni hematologicznej. PTDL Oddział we Wrocławiu i firma. ABX Horiba, 28. 01. 2004 r., Wrocław.
- Szkolenie nt.: „Organizacja i wdrażanie systemu jakości w medycznych laboratoriach diagnostycznych w Polsce. Tworzenie dokumentacji systemu jakości.” Ośrodek Kształcenia Podyplomowego – GD DCZP we Wrocławiu, 15.01.2004 – 17.01.2004 r.
- Jubileuszowa Konferencja Naukowo-Szkoleniowa PTDL z okazji 40-lecia Oddziału we Wrocławiu- Układ krzepnięcia krwi, 26-27. 09. 2005 r., Wrocław.
- Kurs specjalizacyjny w zakresie medycznej diagnostyki laboratoryjnej wrodzonych i nabytych zaburzeń hemostazy”. Szkolenie Podyplomowe Diagnostów Laboratoryjnych. 22-24. 04. 2008 r., Wrocław.
- 52 Konferencja Naukowo-szkoleniowa „Nowe markery w diagnostyce laboratoryjnej i klinicznej”. PTDL Oddział we Wrocławiu 16-17. 05.2008 r., Szklarska Poręba.
- Posiedzenia naukowo- szkoleniowe w ramach PTDL Oddział we Wrocławiu 1.01-31.12 2008 r., Wrocław.
- Bezpieczna farmakoterapia – tor z przeszkodami.., PTDL Oddział we Wrocławiu, 16.04. 2009 r. Wrocław.
- Konferencja naukowo-szkoleniowa z okazji 45-lecia PDTL, Diagnostyka laboratoryjna wczoraj, dziś, jutro” 15-16. 05. 2009 r., Szklarska Poręba.
- Zebranie naukowo – szkoleniowe nt. „Wskazania Międzynarodowej Grupy ds. Szpiczaka Mnogiego do ilościowego oznaczania wolnych lekkich łańcuchów w

surowicy – Freelite. Zastosowanie oznaczenia Hevylite.” PTDL Oddział Wrocław oraz Biokom, 14.04.2011 r.

- Zebranie naukowo-szkoleniowe nt. „Update on recent development In use of procalcitonin In intensiva care unit and emergency department. Prokalcytonina czy już „złoty standard” w diagnozowaniu i monitorowaniu sepsy? Dolnośląski Oddział Polskiego Towarzystwa Anestezjologii i Intensywnej Terapii, 14.04.2011 r., Wrocław.
- Zebranie naukowo-techniczne nt. ”Trombocytopenia indukowana heparyną – kliniczny paradoks... Różne ścieżki diagnostyki laboratoryjnej dla wybranych powikłań zakrzepowo-zatorowych, PTDL Wrocław oraz Diagnostica a.s. Spółka Akcyjna oddział w Polsce, 27.04.2011 r. Wrocław
- Zebranie naukowo-szkoleniowe nt.:” Testy wysokoczułe do oznaczania sercowych troponin – najnowsze wytyczne ESC. PTDL Oddział we Wrocławiu oraz Roche Diagnostics Polska Sp. z o.o., 18.10. 2011 r. Wrocław.
- Zebranie naukowo- szkoleniowym nt.” Hormonalna regulacja funkcji gonad, PTDL Oddział we Wrocławiu, 21.11 2012 r. Wrocław.
- Zebranie naukowo-szkoleniowe nt. „Diagnostyczne następstwa choroby przewlekłej”, PTDL Oddział we Wrocławiu, 23.01.2013 r., Wrocław.
- Zebranie naukowo-szkoleniowe nt. ”Stan zapalny a miażdżyca i jej kliniczne powikłania”, PTDL Oddział we Wrocławiu oraz firma Bio-Ksel, 09.04. 2014 r.
- Ogólnopolska konferencja naukowa „Konsultacja diagnosty laboratoryjnego w medycznym laboratorium diagnostycznym” PTDL Oddział we Wrocławiu, 08.05.2015 r., Wrocław
- Zebranie naukowo-szkoleniowe nt.: Terapia monitorowania stężenia leku we krwi warunkiem bezpieczeństwa i skuteczności farmakoterapii. PTDL Oddział we Wrocławiu i firma Abbott. Wrocław, 23.10.2019 r., Wrocław.
- Konferencja „Medycyna laboratoryjna w świetle zmian systemowych w ochronie zdrowia”, sesja n.t.: Jakość i standardy w codziennej pracy diagnosty laboratoryjnego” oraz sesja n. t.: I Diagnosta laboratoryjny w systemie ochrony zdrowia”, Krajowa Izba Diagnostów Laboratoryjnych, 11.12.2019 Wrocław .
- Zebranie naukowo-szkoleniowe nt.: Zastosowanie Prokalcytoniny BRAHMS w różnych specjalnościach medycznych, PTDL Oddział we Wrocławiu oraz firma Roche Diagnostic Polska, 10.02.2020 r. Wrocław.

Szkolenia inne

- Szkolenie w zakresie organizowania i przeprowadzania audytów w Akademii Medycznej we Wrocławiu w zakresie funkcjonowania Systemu Jakości zgodnego z międzynarodową normą ISO 9001, 23. 11. 2004 r., Akademia Medyczna we Wrocławiu
- Szkolenie i warsztaty dla audytorów wewnętrznych systemu zarządzania jakością w zakresie doskonalenia kompetencji, 19-20.06.2008r Polskie Centrum Badań i Certyfikacji SA, Ośrodek doskonalenia kompetencji personelu-da z Warszawy. Certyfikat (nr 28 DA/Z17/IN-K/2008)
- Warsztaty dla audytorów wewnętrznych systemu zarządzania jakością. PCB i C SA, 19-20. 06. 2008r., Wrocław
- Szkolenie w zakresie zmiany w normach ISO serii 9000 i w procesie certyfikacji. 18.06.2010 r., PCBC S.A, Wrocław
- Szkolenie z cyklu Szkoła Wynalazczości, Centrum Innowacji i Transferu Technologii Akademii Medycznej im. Piastów Śląskich we Wrocławiu, 21.06.2012 r., Wrocław.
- Inventor Symposium 2012 – Dobre praktyki w transferze i komercjalizacji technologii, Akademia Medycznej im. Piastów Śląskich we Wrocławiu, 9.07. 2012 r., Wrocław
- II Forum Jakości i Bezpieczeństwa w Ochronie Zdrowia. Rola jakości w ograniczaniu ryzyka szpitalnego – aspekty międzynarodowe. Wydział Farmaceutyczny Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu, 17-18.06.2013 r., Wrocław
- III Forum Jakości i Bezpieczeństwa w Ochronie Zdrowia. „Jakość i ryzyko w procesach klinicznych – aspekty prawno – medyczne w wymiarze międzynarodowym”, Wrocław 10-11 04.2014 r.
- Kurs doskonalący kompetencje dydaktyczne pracowników Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu. 23.06.2014 r.-03.07 2014 r., zaświadczenie 127/2014 r.
- Szkolenie p.t.: „Ochrona danych osobowych na Uniwersytecie Medycznym w praktyce, LABKONSULTING, Wrocławski Park technologiczny, 28.10.2019 r.
- III Konferencja szkoleniowa „Multi-omika – biologia systemów w badaniach medycznych. Centrum Informatyki Medycznej we Wrocławiu 28.11.2019 r., Ustroń.

6. Informacje o osiągnięciach dydaktycznych, współpracy z instytucjami, organizacjami, towarzystwami naukowymi, działalności upowszechniającej naukę oraz udział w komitetach redakcyjnych i radach naukowych czasopism:

6.1. Dydaktyka studentów

Byłam promotorem 2 prac magisterskich realizowanych na Wydziale Mechanicznym Politechniki Wrocławskiej:

- W roku akademickim 2015/2016- Student: inż. Milena Milczuk Badania właściwości mechanicznych i biouzgodności polimerów bioresorbowalnych modyfikowanych powierzchniowo laserem” Politechnika Wroclawska, 2016 r.
- W roku akademickim 2017/2018- Student: inż. Justyna Anna Licznar,, Badania parametrów morfometrycznych i biouzgodności scafoldu wykonanego metodą druku 3D”. Politechnika Wroclawska, 2018 r.

6.2. Praca na rzecz Studenckiego Koła Naukowego

Jestem członkiem wspierającym Studenckiego Koła Naukowego Stomatologii Eksperymentalnej i Badania Biomateriałów (nr K145) działającego przy Uniwersytecie Medycznym we Wrocławiu - od momentu utworzenia 1.04.2015 roku do chwili obecnej. Zorganizowałam zaplecze laboratoryjne na potrzeby badań doświadczalnych prowadzonych przez studentów. Biorę aktywny udział w przygotowywaniu publikacji, prezentacji i plakatów. Koło wielokrotnie zdobywało nagrody i wyróżnienia. W 2021 roku Koło zdobyło V w rankingu działalności organizacji studenckich i stowarzyszeń działających w Uniwersytecie Medycznym we Wrocławiu w roku akademickim 2020/2021.

6.3. Współpraca z innymi jednostkami naukowymi:

W ramach swojej działalności naukowo-badawczej współpracowałam i współpracuję z badaczami z wielu jednostek naukowych, zarówno w obrębie uczelni macierzystej jak i innymi uczelniami we Wrocławiu oraz jednostkami naukowymi w Polsce. Wynikiem nawiązanych współprac jest zwiększony potencjał badawczy i poszerzenie prowadzonych przeze mnie badań naukowych o techniki, które nie byłyby możliwe przy pracy wyłącznie w macierzystej jednostce.

Współpraca z krajowymi jednostkami naukowymi

- Katedra i Zakład Postaci Leków
- Instytut Szkła i Ceramiki w Warszawie
- Katedra Technologii Polimerów, Wydziału Chemicznego Politechniki w Gdańsku
- Instytut Włókien Chemicznych w Łodzi

- Instytut Biopolimerów i Włókien Chemicznych w Łodzi
- Wydział Technologii Materiałowych i Wzornictwa Tekstyliów, Politechnika Łódzka.
- Katedra Inżynierii Biomedycznej, Mechatroniki i Teorii Mechanizmów na Wydziale Mechanicznym Politechniki Wrocławskiej
- Instytut Ceramiki i Materiałów Budowlanych, Oddział Ceramiki i Betonów Zakład Biomateriałów w Warszawie
- Katedra Inżynierii Biomedycznej, Mechatroniki i Teorii Mechanizmów na Wydziale Mechanicznym Politechniki Wrocławskiej
- Instytut Technologii Bezpieczeństwa „MORATEX” w Łodzi
- Katedra Biomateriałów Akademii Górniczo-Hutniczej w Krakowie
- Wydział Chemiczny Politechniki Śląskiej w Gliwicach
- Katedra Biostruktury i Fizjologii Zwierząt Uniwersytetu Przyrodniczego we Wrocławiu
- Instytut Niskich Temperatur i Badań Strukturalnych im. Włodzimierza Trzebiatowskiego PAN we Wrocławiu
- Instytut Immunologii i Terapii Doświadczalnej im. Ludwika Hirszfelda Polskiej Akademii Nauk

Współpraca międzyzakładowa w ramach Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

- Katedra i Zakład Chirurgii Stomatologicznej UMW
- Katedra i Zakład Stomatologii Dziecięcej i Stomatologii Przedklinicznej Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu
- Katedra i Zakład Mikrobiologii Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu
- Zakład Histologii i Embriologii Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu
- Katedra Biochemii i Immunochemii Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu
- Katedry i Zakładu Biologii Molekularnej i Komórkowej Wydziału Farmaceutycznego Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu

6.5. Członkostwo w Towarzystwach Naukowych:

- członek Polskiego Towarzystwa Diagnostyki Laboratoryjnej; oddział Wrocław

6.6. Organizacja szkoleń

Od wielu lat współpracowałam ze Szkoleniem Podyplomowym Akademii Medycznej. Brałam czynny udział przy organizacji dwa razy do roku kursu Technik Mikrochirurgicznych w ramach specjalizacji z chirurgii ogólnej oraz traumatologii narządu ruchu, w latach 1978-86 jako członek Komitetu Organizacyjnego, a od 1987 r. do 2008 r. pełniła obowiązki kierownika administracyjnego i sekretarza kursu, jako młody naukowiec. Kursy obejmowały wykłady, część kliniczną, operacje oraz część eksperymentalną, ćwiczenia technik mikrochirurgicznych na modelach biologicznych i fantomach, kończąc się testami z przeprowadzonych zajęć. Wyżej opisane kursy były zlecane przez Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego.

Zgodnie z ustawą z dnia 15 stycznia 2015 r. o ochronie zwierząt wykorzystywanych do celów naukowych i edukacyjnych (Dz. U. z 2021 r. poz. 1331 i 2338) został powołany na Uniwersytecie Medycznym we Wrocławiu Międzywydziałowy Zespół ds. Dobrostanu Zwierząt zgodnie art.25 ust. 3 ustawy dnia 20.05.2022 r, którego jestem członkiem i koordynatorem. Jednym z zadań Zespołu jest organizacja szkoleń, staży, praktyk dla osób wykonujących czynności związane z wykorzystaniem zwierząt do celów naukowych i edukacyjnych, dla osób uczestniczących, planujących, wykonujących i uśmiercających oraz sprawujących opieką nad zwierzętami. Otrzymanie zaświadczeń o ukończeniu szkolenia, praktyk i posiadanym stażu, jest ich uzupełnieniem i pozwala na wydanie odpowiednich uprawnień przy składaniu wniosków do Lokalnej Komisji Etycznej. W kwietniu 2023 r. w ramach Centrum Kształcenia Podyplomowego przeprowadziłam pierwsze szkolenie wchodzące w skład pakietu czterech szkoleń dla osób wykonujących czynności związane z wykorzystywaniem zwierząt do celów naukowych lub edukacyjnych. Szkolenie było dla osób uczestniczących w wykonywaniu procedur oraz uśmiercających zwierzęta wykorzystywane do celów naukowych.

6.7. Promotor pomocniczy prac doktorskich:

Byłam promotorem pomocniczym 2 prac doktorskich:

- dr n. med. Tomasz Błaszczuk, "Ocena występowania osteoporozy u mieszkańców regionu Południowej Wielkopolski", promotor dr hab. Maciej Dobrzyński prof. uczelni, Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu;
- lek. dent. Aleksandra Piszko, "Ocena biogodności, właściwości przeciwbakteryjnych, szczelności brzeżnej oraz stopnia uwalniania fluoru laków szczelinowych

domieszkowanych nanocząsteczkami miedzi i fluoroapatytu w badaniach in vitro",
promotor dr hab. Maciej Dobrzyński prof. uczelni, Uniwersytet Medyczny im.
Piaśtów Śląskich we Wrocławiu.

6.8. Udział w komitetach redakcyjnych czasopism i radach naukowych czasopism oraz recenzowanie publikacji w czasopismach międzynarodowych

- Członek zespołu redakcyjnego w kwartalniku „Polimery w Medycynie” (1994-2002);
Wydawnictwo Zakład Chirurgii Eksperymentalnej i Badania Biomateriałów Katedry
Chirurgii Urazowej i Chirurgii Ręki Akademii Medycznej we Wrocławiu
- Członek zespołu redakcyjnego i rady naukowej w półroczniku „Acta of Dental
Bioengineering and Biomaterials”, ISSN 2719-8006 (2021-do chwili obecnej)

Jestem recenzentem prac opublikowanych w:

- Acta of Bioengineering and Biomechanics
- Applied Sciences
- The Saudi Dental Journal
- Materials Science and Engineering:C
- Acta of Dental Bioengineering and Biomaterials

6.9. Działalność organizacyjna

W trakcie mojego zatrudnienia w Uniwersytecie Medycznym im. Piastów Śląskich we Wrocławiu aktywnie włączałam się w działalność organizacyjną.

Od 2021 r. pełnię funkcję sekretarza publicznych obron doktorskich przeprowadzanych na Wydziale Lekarsko- Stomatologicznym Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu, a po reorganizacji w Radzie Dyscypliny Nauki Medyczne Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu.

Od 2022 r. do chwili obecnej jestem członkiem Międzywydziałowego Zespołu Doradczego ds. Dobrostanu Zwierząt Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu (powołanie z dn. 20.05.2022 r.).

Byłam audytorem wewnętrznym systemu zarządzania jakością na UMW.- od 2005-2016r w zakresie funkcjonowania systemu zarządzania jakością w Klinikach, jednostkach administracyjnych UMW

7. Oprócz kwestii wymienionych w pkt. 1-6, wnioskodawca może podać inne informacje, ważne z jego punktu widzenia, dotyczące jego kariery zawodowej.

7.1. Nagrody za działalność naukową

2006r- Srebrny Krzyż Zasługi

2020 r. — nagroda zespołowa I Stopnia przyznana przez rektora Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu za publikację w czasopiśmie umieszczonym w bazie Journal Citation Reports

Wrocław dnia 29.09.2023


dr n. med Maria Szymonowicz