

Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich  
we Wrocławiu  
Wyb. L.Pasteura 1  
53-367 Wrocław  
za pośrednictwem:  
**Rady Doskonałości Naukowej**  
pl. Defilad 1  
00-901 Warszawa  
(Pałac Kultury i Nauki, p. XXIV, pok. 2401)

**Ewa Sawicka**

(imię i nazwisko wnioskodawcy)

**Katedra i Zakład Toksykologii, Wydział Farmaceutyczny, Uniwersytet Medyczny im.  
Piastów Śląskich we Wrocławiu**

(miejsce pracy/jednostka naukowa)

## **Wniosek**

z dnia 23.09.2023r.

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

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

**Wpływ interakcji estrogenów oraz ksenoestrogenów na procesy wolnorodnikowe  
i mechanizmy komórkowe oraz ich rola w patogenezie nowotworów  
hormonozależnych: raka piersi oraz raka jajnika – badania *in vitro*.**

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

*Zostałem poinformowany, że:*

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

*Kontakt za pośrednictwem e-mail: [kancelaria@rdn.gov.pl](mailto:kancelaria@rdn.gov.pl), tel. 22 656 60 98 lub w siedzibie organu. Dane  
osobowe będą przetwarzane w oparciu o przesłankę wskazaną w art. 6 ust. 1 lit. c) Rozporządzenia UE  
2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w związku z art. 220 - 221 oraz art.*

*232 – 240 ustawy z dnia 20 lipca 2018 roku - Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce, w celu  
przeprowadzenia postępowania o nadanie stopnia doktora habilitowanego oraz realizacji praw i obowiązków  
oraz środków odwoławczych przewidzianych w tym postępowaniu.*

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

.....  
(podpis wnioskodawcy)

### Załączniki:

Dane wnioskodawcy

Autoreferat

Wykaz osiągnięć naukowych albo stanowiących znaczny wkład w rozwój określonej dyscypliny

Kopia dyplomu doktora

Analiza bibliometryczna

---

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

**Dr n. farm. Ewa Sawicka**

**AUTOREFERAT**

Tytuł osiągnięcia naukowego w postępowaniu habilitacyjnym opartym na cyklu  
powiązanych  
ze sobą tematycznie publikacji naukowych:

**„ Wpływ interakcji estrogenów oraz ksenoestrogenów na procesy  
wolnorodnikowe i mechanizmy komórkowe oraz ich rola w patogenezie  
nowotworów hormonozależnych: raka piersi oraz raka jajnika –  
badania *in vitro*.”**

**Wrocław 2023**

## Spis treści

1. Dane osobowe.....	4
2. Posiadane dyplomy, stopnie naukowe lub artystyczne – z podaniem podmiotu nadającego stopień, roku ich uzyskania oraz tytułu rozprawy doktorskiej.....	4
3. Informacja o dotychczasowym zatrudnieniu w jednostkach naukowych lub artystycznych.....	5
4. Omówienie osiągnięć, o których mowa w art. 219 ust. 1 pkt. 2 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2021 r. poz. 478 z późn. zm.). Omówienie to winno dotyczyć merytorycznego ujęcia przedmiotowych osiągnięć, jak i w sposób precyzyjny określać indywidualny wkład w ich powstanie, w przypadku, gdy dane osiągnięcie jest dziełem współautorskim, z uwzględnieniem możliwości wskazywania dorobku z okresu całej kariery zawodowej.....	6
4.1. Tytuł osiągnięcia.....	6
4.2. Wykaz cyklu publikacji wchodzących w skład osiągnięcia naukowego.....	6
4.3. Omówienie celu naukowego i osiągniętych wyników stanowiących podstawę wszczęcia postępowania habilitacyjnego.....	9
4.3.1. Wprowadzenie .....	9
4.3.2. Cel naukowy .....	15
4.3.3. Uzyskane wyniki .....	18
4.4. Podsumowanie.....	44
4.5. Piśmiennictwo.....	47
4.6. Podsumowanie dorobku naukowego na podstawie analizy bibliometrycznej przygotowanej przez Bibliotekę Główną Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu .....	52
5. Informacja o wykazywaniu się istotną aktywnością realizowaną w więcej niż jednej uczelni, instytucji naukowej lub instytucji kultury, w szczególności zagranicznej wraz z omówieniem całego dorobku z okresu całej kariery zawodowej.....	53
5.1. Osiągnięcia naukowo-badawcze przed uzyskaniem stopnia naukowego doktora .....	53
5.2. Osiągnięcia naukowo-badawcze po uzyskaniu stopnia naukowego doktora.....	55
5.2.1. Aktywność naukowa realizowana poza jednostką macierzystą, w tym na więcej niż jednej uczelni .....	57
5.3. Realizacja projektów .....	69

<b>5.4. Staże i szkolenia</b> .....	72
<b>5.5. Członkostwo w Towarzystwach Naukowych</b> .....	73
<b>5.6. Udział w Konferencjach</b> .....	75
<b>5.7. Recenzowanie prac oryginalnych i przeglądowych</b> .....	74
<b>5.8. Udział w szkoleniu młodej kadry</b> .....	75
<b>6. Informacje o osiągnięciach dydaktycznych, organizacyjnych oraz popularyzujących naukę</b> .....	75
<b>6.1. Nagrody i wyróżnienia</b> .....	75
<b>6.2. Popularyzacja nauki</b> .....	76
<b>6.3. Działalność dydaktyczna</b> .....	77
<b>6.4. Działalność organizacyjna</b> .....	80
<b>6.5. Współpraca z otoczeniem społecznym i gospodarczym</b> .....	81
<b>7. Inne ważne informacje dotyczące kariery zawodowej, niewymienione w pkt 1-6</b> .....	81

**1. Dane osobowe**

**Ewa Sawicka**

**Katedra i Zakład Toksykologii**

**Wydział Farmaceutyczny**

**Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu**

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

**1983r. Dyplom i tytuł zawodowy Technika Analityki Medycznej.** Medyczne Studium Zawodowe im. Ludwika Hirszfelda we Wrocławiu.

**1988r. Dyplom i tytuł zawodowy Magistra Analityki Medycznej.** Akademia Medyczna we Wrocławiu, Wydział Farmaceutyczny. Promotor: dr Jadwiga Lembas-Bogaczyk.

**2003r. Dyplom Doktora Nauk Farmaceutycznych,** w zakresie toksykologii. Akademia Medyczna im. Piastów Śląskich we Wrocławiu, Wydział Farmaceutyczny na podstawie rozprawy pt. „Badanie stresu oksydacyjnego i ochronnej roli koenzymu Q10 w narażeniu na wybrane ksenobiotyki”. Promotor: prof. dr hab. Anna Długosz. Praca wyróżniona.

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

01.12.1989 - 30.11.1990	<b>Asystent stażysta</b> w Katedrze i Zakładzie Toksykologii, Wydział Farmaceutyczny, Akademia Medyczna we Wrocławiu
01.12.1990 - 30.09.2002	<b>Asystent</b> w Katedrze i Zakładzie Toksykologii Wydział Farmaceutyczny, Akademia Medyczna we Wrocławiu
01.10. 2002 – 31.01.2006	<b>Specjalista w grupie naukowo-technicznej</b> w Katedrze i Zakładzie Toksykologii Wydział Farmaceutyczny, Akademia Medyczna we Wrocławiu
01.02.2006 – obecnie	<b>Adiunkt</b> w Katedrze i Zakładzie Toksykologii Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Analityki Medycznej/Wydział Farmaceutyczny, Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

4. Omówienie osiągnięć, o których mowa w art. 219 ust. 1 pkt. 2 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2021 r. poz. 478 z późn. zm.). Omówienie to winno dotyczyć merytorycznego ujęcia przedmiotowych osiągnięć, jak i w sposób precyzyjny określać indywidualny wkład w ich powstanie, w przypadku, gdy dane osiągnięcie jest dziełem współautorskim, z uwzględnieniem możliwości wskazywania dorobku z okresu całej kariery zawodowej.

#### 4.1. Tytuł osiągnięcia

**„Wpływ interakcji estrogenów oraz ksenoestrogenów na procesy wolnorodnikowe i mechanizmy komórkowe oraz ich rola w patogenezie nowotworów hormonozależnych: raka piersi oraz raka jajnika - badania *in vitro*.”**

Osiągnięciem naukowym, będącym podstawą ubiegania się o nadanie stopnia doktora habilitowanego nauk farmaceutycznych, jest cykl 8 powiązanych tematycznie publikacji naukowych [H.1-H.8] z lat 2012-2023, w tym 6 publikacji oryginalnych oraz 2 publikacji przeglądowych, o łącznym współczynniku wpływu **IF 19,551** i punktacji Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego **605,0**. Jestem pierwszym autorem w 7 publikacjach i drugim autorem w jednej publikacji. Ponadto jestem autorem korespondencyjnym w 6 z podanych publikacji do cyklu.

#### 4.2. Wykaz cyklu publikacji wchodzących w skład osiągnięcia naukowego

**H.1.** Rembacz Krzysztof P., Sawicka Ewa, Długosz Anna: Role of estradiol in chromium-induced oxidative stress. Acta Poloniae Pharmaceutica, 2012, vol. 69, nr 6, s. 1372-1379.

**IF: 0,655      MNiSW 15      praca oryginalna**

Mój wkład w powstanie tej publikacji obejmował współudział w zaproponowaniu tematu i zdefiniowaniu celu badawczego, a także wyborze metod badawczych. Opracowanie modelu *in vitro* na mitochondriach wyizolowanych z łożyska ludzkiego, przeprowadzenie badań laboratoryjnych, ustalanie zakresu dawek, przygotowanie manuskryptu pracy, jego edycja łącznie z opracowaniem piśmiennictwa.

**H.2. Sawicka Ewa, Długosz Anna:** The role of 17 $\beta$ -estradiol metabolites in chromium-induced oxidative stress. *Advances in Clinical and Experimental Medicine*, 2017, vol. 26, nr 2, s. 215-221, DOI:10.17219/acem/62217.

***IF: 1,262 MNiSW 15 praca oryginalna autor korespondencyjny***

Mój wkład w powstanie powyższej publikacji polegał na opracowaniu koncepcji badania, wykonaniu wszystkich badań, przeprowadzeniu analiz statystycznych, interpretacji wyników badań, przygotowaniu pierwszej wersji manuskryptu, modyfikacji artykułu zgodnie z sugestiami recenzentów. Jako autor korespondencyjny zajmowałam się ostatecznym złożeniem manuskryptu, wysłaniem i współpracą z redakcją czasopisma.

**H.3. Sawicka Ewa, Piwowar Agnieszka, Musiała Tomasz, Długosz Anna:** The estrogens/chromium interaction in the nitric oxide generation. *Acta Poloniae Pharmaceutica*, 2017, vol. 74, nr 3, s. 785-791.

***IF: 0,531 MNiSW 15 praca oryginalna autor korespondencyjny***

Mój wkład w powstanie tej publikacji obejmował propozycję tematu i ustalenie celu badania, wybór metod badawczych, organizację pracy laboratoryjnej, opracowanie modelu badań, ustalanie zakresu dawek badanych związków, prowadzenie analiz laboratoryjnych, opracowanie statystyczne, przygotowanie manuskryptu pracy, opracowanie piśmiennictwa. Jako autor korespondencyjny zajmowałam się ostatecznym złożeniem manuskryptu i wysłaniem do redakcji czasopisma oraz współpracą z redakcją w udzielaniu odpowiedzi na recenzje.

**H.4. Sawicka Ewa, Woźniak Arkadiusz, Drąg-Zalesińska Małgorzata, Piwowa Agnieszka:** Wpływ genotoksyczności estrogenów i ich metabolitów na patogenezę oraz progresję estrogenozależnego raka gruczołu sutkowego. *Postępy Higieny i Medycyny Doświadczalnej*, 2019, vol. 73, s.909-919,

[<https://phmd.pl/resources/html/article/details?id=197409>], DOI:10.5604/01.3001.0013.7541

***IF: 0,878 MNiSW 40 praca przeglądowa autor korespondencyjny***

Mój wkład w powstanie powyższej publikacji polegał na opracowaniu koncepcji pracy, zebraniu i przeprowadzeniu analizy piśmiennictwa, przygotowaniu pierwszej wersji manuskryptu, modyfikacji artykułu zgodnie z sugestiami recenzentów, korespondencja z redakcją czasopisma.



**H.5. Sawicka Ewa**, Jurkowska Karolina, Piwowar Agnieszka: Chromium (III) and chromium (VI) as important players in the induction of genotoxicity - current view. *Annals of Agricultural and Environmental Medicine*, 2021, vol. 28, nr 1, s. 1-10, DOI:10.26444/aaem/118228

***IF: 1,603 MNiSW 100 praca przeglądowa***

Mój wkład w powstanie powyższej publikacji polegał na opracowaniu koncepcji pracy, zebraniu i przeprowadzeniu analizy piśmiennictwa, przygotowaniu pierwszej wersji manuskryptu, modyfikacji artykułu zgodnie z sugestiami recenzentów.

**H.6. Sawicka Ewa**, Saczko Jolanta, Roik Joanna, Kulbacka Julita, Piwowar Agnieszka: Effect of interaction between 17 $\beta$ -estradiol, 2-methoxyestradiol and 16 $\alpha$ -hydroxyestrone with chromium (VI) on ovary cancer line SKOV-3: preliminary study. *Molecules*, 2020, vol. 25, nr 21, art.5214 [15s.], DOI:10.3390/molecules25215214

***IF: 4,412 MNiSW 140 praca oryginalna autor korespondencyjny***

Mój wkład w powstanie tej publikacji polegał na opracowaniu koncepcji tematu, ustaleniu celu badania, wyborze metod badawczych, opracowaniu technik do badań na liniach komórkowych, ustalaniu zakresu dawek badanych związków, prowadzeniu analiz laboratoryjnych, opracowaniu statystycznym, przygotowaniu manuskryptu pracy, opracowaniu piśmiennictwa, ostatecznym złożeniu manuskryptu. Jako autor korespondencyjny zajmowałam się ostatecznym złożeniem manuskryptu i wysłaniem do redakcji czasopisma oraz współpracą z redakcją w udzielaniu odpowiedzi na recenzje.

**H.7. Sawicka Ewa**, Saczko Jolanta, Kulbacka Julita, Szydełko Martyna, Szymańska Beata, Piwowar Agnieszka: The influence of interaction between cadmium with 17 $\beta$ -estradiol, 2-methoxyestradiol and 16 $\alpha$ -hydroxyestrone on viability and p-glycoprotein in ovarian cancer cell line. *International Journal of Molecular Sciences*, 2022, vol. 23, nr 5, art.2628 [17 s.], DOI:10.3390/ijms23052628

***IF: 5,600 MNiSW : 140 praca oryginalna autor korespondencyjny***

Mój wkład w powstanie powyższej publikacji polegał na opracowaniu koncepcji badania, współdziałanie w wykonaniu badań, przeprowadzeniu analiz statystycznych, interpretacji wyników badań, przygotowaniu pierwszej wersji manuskryptu. Jako autor korespondencyjny zajmowałam się ostatecznym złożeniem manuskryptu i wysłaniem do redakcji czasopisma oraz współpracą z redakcją w udzielaniu odpowiedzi na recenzje i korekcie manuskryptu

**H.8. Sawicka Ewa**, Kulbacka Julita, Drąg-Zalesińska Małgorzata, Woźniak Arkadiusz, Piwowar Agnieszka: Effect of interaction between chromium(VI) with 17 $\beta$ -estradiol and its metabolites on breast cancer cell lines MCF-7/WT and MDA-MB-175-VII: preliminary study. *Molecules*, 2023, vol. 28, nr 6, art.2752 [25 s.], DOI:10.3390/molecules28062752

**IF: 4,600 MNiSW: 140 praca oryginalna autor korespondencyjny**

Mój wkład w powstanie tej publikacji polegał na opracowaniu koncepcji tematu, ustaleniu celu badania, wyborze metod badawczych, opracowaniu technik do badań na liniach komórkowych, ustalaniu zakresu dawek badanych związków, prowadzeniu analiz laboratoryjnych, opracowaniu statystycznym, przygotowaniu manuskryptu pracy, opracowaniu piśmiennictwa, złożeniu manuskryptu, odpowiedziach na recenzje i korespondencją z redakcją czasopisma

Do wniosku o wszczęcie postępowania habilitacyjnego dołączono **oświadczenia wszystkich współautorów** publikacji, określające indywidualny wkład merytoryczny każdego z autorów.

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

##### **4.3.1. Wprowadzenie**

Nowotwory złośliwe wciąż są poważnym problemem zdrowotnym, społecznym i ekonomicznym na całym świecie. W populacji ogólnej najczęstszym diagnozowanym nowotworem złośliwym i główną przyczyną zgonów jest rak płuca (18,4%), natomiast rak piersi, czyli nowotwór złośliwy wywodzący się z nabłonka sutkowego, jest najczęstszym diagnozowanym nowotworem złośliwym u kobiet i główną przyczyną zgonów w tej grupie (11,6%). Zarówno w Polsce, jak i na całym świecie obserwuje się stały postęp we wczesnym wykrywaniu oraz leczeniu chorych z rakiem piersi. Niepokojący jest fakt, że mimo wszystko odnotowuje się rosnącą liczbę zachorowań i zwiększoną umieralność z tego powodu, dlatego poszukiwanie przyczyn tego zjawiska jest bardzo pożądane [1,2,3]. Statystyki medyczne wskazują ponadto na istotnie wyższą zachorowalność wśród kobiet zamieszkujących kraje uprzemysłowione, co wskazuje dobitnie, że rak piersi jest chorobą cywilizacyjną [63]. Międzynarodowa Agencja Badań nad Rakiem (IARC- ang. *International Agency for Research*

on Cancer) wykazała, że tylko w 2020 roku na świecie wykryto około 2 milionów przypadków tego schorzenia [4,5]. Etiopatogeneza raka piersi jest złożona i wieloczynnikowa. Zależy od uwarunkowań genetycznych, środowiskowych i hormonalnych. Uważa się, iż transformacja nowotworowa występuje po bezpośrednim wpływie czynników rakotwórczych, natomiast hormony modulują procesy wzrostu i różnicowania komórek nowotworowych [6]. Coraz więcej dowodów z badań epidemiologicznych, a także coraz lepsze zrozumienie mechanizmów łączących hormony i substancje toksyczne z rozwojem raka piersi wskazują, że narażenie na niektóre ksenobiotyki środowiskowe, z których wiele występując powszechnie w produktach użytku codziennego, jak i produktach ich degradacji, może zwiększać ryzyko rozwoju raka piersi [7,8].

Bardzo niepokojące statystyki dotyczą również raka jajnika. Na całym świecie co roku diagnozuje się raka jajnika u ok 300 000 kobiet, a pięcioletnie przeżycie poniżej 45% odpowiada za 150 000 zgonów, co czyni go siódmym najczęściej występującym nowotworem i ósmą najczęstszą przyczyną zgonów z powodu raka wśród kobiet [9]. Polska należy do krajów o wysokiej zachorowalności na raka jajnika, a standaryzowany współczynnik zachorowalności ciągle rośnie. Rak jajnika jest do dzisiaj jedną z trudniejszych do diagnozowania, a także leczenia, chorób współczesnej onkologii ginekologicznej. Pomimo znacznego postępu w medycynie, leczenie raka jajnika wciąż budzi kontrowersje i nie przynosi oczekiwanych, pożądaných efektów. Jedną z przyczyn jest bezobjawowy przebieg wczesnych etapów rozwoju i wykrywanie choroby w jej zaawansowanym stadium [10]. Dlatego, podobnie jak przy raku piersi, również w tym przypadku poszukiwanie przyczyn zwiększonej zachorowalności jest bardzo ważnym wyzwaniem dla naukowców. Proces kancerogenezy jajnika jest również złożony i wieloczynnikowy. Nowotwory jajnika charakteryzują się dużą heterogennością histologiczną i zróżnicowaną biologią, która sprawia trudności terapeutyczne, a także nie pozwala na ujednoczenie i jasne sprecyzowanie wiedzy dotyczącej jego rozwoju. Badania dotyczące raka jajnika są prowadzone w celu lepszego poznania patomechanizmu i zrozumienia biologii tego nowotworu [11], a w przypadku moich badań celem jest wyjaśnienie wpływu badanych estrogenów i związków imitujących ich działanie na linię komórkową raka jajnika. Nowotwory, których rozwój uwarunkowany jest odpowiednim stanem hormonalnym organizmu, określa się mianem nowotworów hormonozależnych. U kobiet do nowotworów hormonozależnych zalicza się omawiane powyżej: rak jajnika oraz gruczołu piersiowego, a także rak endometrium [12].

Udział egzogennych związków chemicznych w patogenezie chorób cywilizacyjnych takich jak nowotwory jest wskazywany i intensywnie oceniany w ostatnich latach. Wzrastająca

zachorowalność na nowotwory hormonozależne uzasadnia badania nad wpływem czynników środowiskowych i ich oddziaływaniem na procesy estrogenozależne. Czynniki te określane są mianem ksenoestrogenów, czyli związków endokrynnie czynnych lub tzw. „endokrynnych zaburzaczy” (EDCs - *ang. endocrine disrupting chemicals*). Z tego faktu wynikają przeprowadzone przez mnie badania w ramach osiągnięcia naukowego. Liczba EDCs jest bardzo duża (waha się od kilkudziesięciu do nawet kilkuset) i nadal się zwiększa, a w związku z rozwojem przemysłowym ich występowanie jest powszechne. EDCs działają poprzez wpływ na złożone mechanizmy regulacji hormonalnej i prowadzą do zaburzeń homeostazy organizmu na drodze hormonozależnej, przyczyniając się do rozwoju chorób cywilizacyjnych, w tym również nowotworów [13].

Mimo że same ksenoestrogeny są szeroko opisywaną w literaturze grupą związków, to jednak interakcje między ksenoestrogenami, a estrogenami są słabo zbadane. Dlatego wszelkie badania określające ich wpływ na organizm, na stymulację procesów wolnorodnikowych, aktywność bariery antyoksydacyjnej i w efekcie na indukcję i progresję wymienionych nowotworów wydają mi się bardzo ważnym zagadnieniem. Obecność ksenoestrogenów w narażeniu zawodowym i środowiskowym może mieć wpływ na układ hormonalny i jak już zaznaczono, zwiększać ryzyko zachorowania na nowotwory hormonozależne [14]. Jest to liczna grupa związków egzogennych o zróżnicowanej budowie, jednak ich wspólną cechą jest zdolność oddziaływania z receptorami estrogenowymi (ERs - *ang. estrogen receptors*). Zmieniają w ten sposób funkcjonowanie układu endokrynnego i mają zdolność indukowania negatywnych zmian w organizmie, a także w przyszłości u potomstwa. Niektóre ksenoestrogeny mogą powodować wzrost guza przez stymulację proliferacji komórek, angiogenezy i przerzutowania. Dotychczas właściwości takie stwierdzono dla związków organicznych, ale również dla niektórych jonów metali, określanych jako metaloestrogeny. Z tego powodu niezwykle ważne jest zgłębianie wiedzy dotyczącej źródeł obecności oraz mechanizmów działania ksenoestrogenów, w tym metaloestrogenów, w reakcjach wolnorodnikowych w patogenezie raka piersi i jajnika [15].

Narażenie na ksenoestrogeny wiąże się z gwałtownym wzrostem wykorzystania chemikaliów do produkcji pestycydów, np. herbicydów, tworzyw sztucznych czy kosmetyków, a także innych często stosowanych materiałów. Wskazuje się, iż narażenie na powszechnie występujące w środowisku związki chemiczne zarówno w działaniu samodzielnym, jak i w działaniu łącznym z innymi związkami przyczynia się do częstszego występowania raka piersi [16]. Dane z piśmiennictwa wskazują, że zmieniona ekspresja i funkcja ERs jest podstawowa dla procesu inicjacji i progresji nowotworów

hormonozależnych [17]. Najważniejsze możliwe mechanizmy działania ksenoestrogenów polegają na: naśladowaniu endogennie występujących estrogenów, antagonistycznym mechanizmie w porównaniu z endogennymi estrogenami oraz zaburzaniu biosyntezy estrogenu i jego metabolizmu [18]. Ponadto zasugerowano, że EDCs mogą działać poprzez złożoną selektywną modulację tkankową receptorów estrogenowych i innych ścieżek sygnałowych *in vivo* [19,20]. Związki te obejmują różnorodne pod względem chemicznym substancje naturalne, syntetyczne czy jony metali. Wiele powszechnie stosowanych chemikaliów środowiskowych to substancje rakotwórcze dla gruczołów sutkowych. Aktywują odpowiednie szlaki hormonalne lub zwiększają podatność komórek gruczołów sutkowych na kancerogenezę, co dowiedziono w badaniach na zwierzętach. Ze względu na odległe skutki ich działania, pojawiające się po wielu latach narażenia, ocena kancerogennego wpływu tych związków u ludzi wciąż nie jest jednoznacznie wyjaśniona [21,22]. Stąd też zrozumienie roli czynników środowiskowych w patogenezie nowotworów hormonozależnych oraz poznanie mechanizmów ich działania wydaje się kluczowe, może umożliwić wprowadzenie działań prewencyjnych i profilaktycznych stąd szczególne zainteresowanie z mojej strony tym tematem. Do tej pory zidentyfikowano wiele związków określanych jako ksenoestrogeny, należące do różnych grup. Mogą to być naturalne środki farmaceutyczne (np. niektóre izoflawony, lignany, kumestany), środki syntetyczne, m.in. pestycydy (np. dichlorodifenylo-trichloroetan; DDT), detergenty (np. 4-nonylfenol (NP), 4-oktylfenol (OP), bisfenol A (BPA), ftalany (np. ftalan benzobutyłowy (BBP), parabeny (np. metyloparaben, propyloparaben) itp. [23,24].

Ważną, ze względów toksykologicznych, grupą ksenoestrogenów są metaloestrogeny (MEs - *ang. metaloestrogens*), czyli jony metali, których działanie estrogenne również polega na wpływie na receptor estrogenowy - bezpośrednio poprzez wiązanie się z ERs lub pośrednio, przez indukowanie stresu oksydacyjnego (OS) i imitowanie działania estrogenów endogennych. Wykazano, że narażenie na ten rodzaj związków egzogennych jest czynnikiem znacząco zwiększającym ryzyko zachorowania na choroby nowotworowe, m.in. raka gruczołu sutkowego. Ma to tym większe znaczenie, że związki należące do tej grupy są powszechne w narażeniu środowiskowym i ekspozycji zawodowej oraz ulegają biokumulacji w organizmie (np. chrom kumuluje się w wątrobie, nerkach, płucach, szpiku kostnym, a kadm głównie w wątrobie, nerkach i jelicie) [25]. Jako główne źródła MEs wskazuje się suplementy diety, dym papierosowy (kadm), pożywienie (głównie rośliny korzeniowe), zanieczyszczoną glebę i wodę oraz produkty przemysłu (pary, pyły, aerozole) [26,27].

Moje zainteresowania naukowe głównie dotyczą chromu heksawalentnego. Postanowiłam rozwijać ten temat, bowiem związki chromu są powszechnie obecne w środowisku. Toksyczność tego metalu zależy od wartościowości, a szczególna uwaga naukowców dotyczy chromu(III) oraz chromu(VI). IARC klasyfikuje chrom(VI) [Cr(VI)] jako udowodniony czynnik rakotwórczy dla ludzi. Związki chromu są zdolne do generowania wolnych rodników, które pełnią niezaprzeczną rolę w kancerogenezie [28]. Są to reakcje złożone, podczas których dochodzi do wewnątrzkomórkowej redukcji Cr(VI) z równoległym powstawaniem anionorodnika ponadtlenkowego ( $O_2^{\bullet-}$ ) czy rodnika hydroksylowego ( $\bullet OH$ ). Dane z piśmiennictwa wskazują, że współcześnie populacje ludzi zamieszkujących zwłaszcza tereny zurbanizowane i uprzemysłowione, mimo obowiązujących regulacji prawnych, narażone są na znaczącą ekspozycję środowiskową na metale ciężkie, które mogą być obecne w wodzie i glebie, a wśród nich np. na chrom. Oczywiście ekspozycja zawodowa na ten metal stanowi zagrożenie dla zdrowia, ponieważ pracownicy są ekspozycyjni na dużo wyższe stężenia związków Cr(VI) niż osoby niezwiązane z jego wykorzystaniem przemysłowym. Ostatnio znaczenie chromu w organizmie wzbudza coraz więcej kontrowersji, z uwagi nie tylko na udowodnione działanie toksyczne i prokancerogenne jego postaci heksawalentnej, ale również ze względu na wskazywane działania niepożądane chromu na innych stopniach utlenienia. Metal, który wzbudził moje zainteresowanie to oprócz Cr(VI) również kadm (Cd), ponieważ oba metale mają podobne właściwości estrogenne oraz kancerogenne, oddziałując poprzez mechanizm wolnorodnikowy [29].

Kadm jest metalem ciężkim rozpowszechnionym w środowisku głównie przez działalność człowieka. Badania dowodzą, że pierwiastek ten w sposób wielotorowy wpływa niekorzystnie na zdrowie, w tym jest przyczyną rozwoju kancerogenezy [30]. Długoterminowa ekspozycja organizmu na Cd jest również przyczyną powstawania raka piersi i macicy oraz rozwoju endometriozy. Kadm ma zdolność do naśladowania funkcji biologicznych estrogenów w komórkach raka sutka (MCF-7) poprzez aktywację receptora estrogenowego [31]. Badania na zwierzętach wykazały, że kadm promuje rozwój nowotworu, zwiększa rozmiary macicy oraz powoduje zmiany w jej obrębie, jak również zwiększa gęstość gruczołów sutkowych zarówno u myszy, jak i u szczurów. Badania wskazują, że działanie kadmu jest głównie związane z rozwojem nowotworów złośliwych, a w mniejszym stopniu odpowiada za łagodny rozrost guzów. Strumylaite i wsp. zauważyli, że u pacjentów cierpiących na złośliwego raka sutka występuje wyższy poziom Cd w porównaniu do pacjentów z guzami łagodnymi [32].

Szczególnej uwagi wymagają interakcje między estrogenami, a czynnikami rakotwórczymi np. Cr(VI) czy Cd. Ponieważ same estrogeny, oprócz wielu korzystnych właściwości, w tym antyoksydacyjnych, mają również działanie rakotwórcze, więc interesujące wydaje się zbadanie powyższych interakcji ze związkami chemicznymi obecnymi w środowisku, bowiem są one bardzo słabo opisane, co stanowi istotny element poznawczy przedstawionego osiągnięcia naukowego. Estrogeny odgrywają główną rolę w utrzymaniu homeostazy hormonalnej organizmu. Są ważnymi hormonami odpowiedzialnymi za prawidłowy rozwój tkanek i regulują wiele funkcji fizjologicznych. Główne estrogeny krążące w organizmie człowieka to estradiol ( $17\beta$ -estradiol; E2) i estron (E1), a także estriol (E3). Wśród nich  $17\beta$ -estradiol jest najbardziej biologicznie aktywnym estrogenem, wydzielanym głównie przez komórki ziarniste jajnika [33].

Niezwykle ważny ze względów toksykologicznych jest metabolizm estrogenów, stąd moje zainteresowanie tym tematem w omawianym cyklu publikacji. Temat metabolizmu tej grupy steroidów jest obecny w znaczącej części moich publikacji.  $17\beta$ -estradiol jest metabolizowany w trzech szlakach, obejmujących nieodwracalne hydroksylacje, które są katalizowane przez enzymy cytochromu P450, w tym CYP1A1, CYP1B1 i CYP1A2. Podlega on hydroksylacji w pozycjach C-2, C-4 i C-16 i przekształcany jest w estrogeny katecholowe: 2-hydroksyestradiol, 4-hydroksyestradiol, 2-hydroksyestron, 4-hydroksyestron i  $16\alpha$ -hydroksyestron. Katecholowe estrogeny są następnie metabolizowane (metylowane) do metoksyestrogenów [34]. Mimo działania regulatorowego, możliwy jest również udział estrogenów endogennych w patogenezie raka sutka. Jako najistotniejsze działanie prokancerogenne wskazywane jest: długotrwałe oddziaływanie podwyższonego stężenia estrogenów na tkankę gruczołu sutkowego oraz biotransformacja estrogenów, która często determinuje właściwości metabolitów. Estrogeny mogą indukować wzrost komórek nowotworowych za pośrednictwem receptora estrogenowego oraz mogą działać genotoksycznie w wyniku zwiększania szybkości mutacji komórek [35]. Wyniki badań wpływu metabolitów  $17\beta$ -estradiolu na patogenezę raka piersi są jednak niejednoznaczne. Wskazuje się, iż wśród estrogenów katecholowych,  $16\alpha$ -hydroksyestron i 4-hydroksyestron pochodne reagują z receptorem estrogenowym i mają potencjał genotoksyczny, podczas gdy metabolity 2-hydroksyestron mają niewielką aktywność estrogenową, słabo reagując z receptorem estrogenowym, a dla 2-metoksyestradiolu wskazywane jest działanie antykancerogenne [36]. W związku z tym mojej ocenie podlegały zarówno metabolity o potencjalnym działaniu prokancerogennym 4-hydroksyestradiol (4-OHE2),  $16\alpha$ -hydroksyestron ( $16\alpha$ -OHE1), a także antykancerogennym - 2-metoksyestradiol (2-MeOE2),

aby ocenić całokształt wpływu biotransformacji estradiolu na badane przeze mnie mechanizmy komórkowe. Wpływ estrogenów na wewnątrzkomórkowe procesy jest wypadkową mechanizmów genomowych i niegenomowych [37,38]. Wskazuje się na udział receptorów ER $\beta$  jako czynników proapoptotycznych oraz receptorów ER $\alpha$  o prokancerogenym działaniu [39,40].

Poznanie interakcji pomiędzy estrogenami, a metalami może być znaczące w ocenie zagrożeń nowotworem złośliwym gruczołu sutkowego czy jajnika, szczególnie u kobiet narażonych środowiskowo czy zawodowo na kancerogenne metaloestrogeny. Moje badania z udziałem metabolitów estrogenów przybliżą znaczenie biotransformacji w patogenezie omawianych chorób. Jest to bardzo ważny proces, co skłoniło mnie do podjęcia badań w tym zakresie.

#### **4.3.2. Cel naukowy**

Cykl publikacji przedstawiony jako moje osiągnięcie naukowe dotyczy szeroko pojętego tematu działania łącznego hormonów oraz związków chemicznych, które ingerują w układ hormonalny naszego organizmu, ze szczególnym uwzględnieniem ich roli w indukowaniu kancerogenezy. Jak donoszą badania naukowe jest to problem bardzo istotny, bowiem obserwujemy wzrost ilości chorób, w tym nowotworowych, np. raka piersi czy raka jajnika, mogących być następstwem takiej ingerencji. Problem działania łącznego związków jest ważnym problemem z punktu widzenia toksykologa, bowiem związki samodzielnie często działają odmiennie, niż w interakcji, stąd moje zainteresowanie tym tematem. Ważnym wyzwaniem było dla mnie znalezienie odpowiedzi na pytanie, jak działanie łączne powyższych związków oddziałuje na opisywane procesy w komórce.

Temat ten leży w kręgu moich naukowych zainteresowań od wielu lat. Przedstawione do cyklu publikacje pochodzą z lat 2012-2023. Na wstępie omawiam podstawowe mechanizmy wolnorodnikowe indukowane działaniem interakcji estradiol-Cr(VI), żeby ocenić znaczenie stresu oksydacyjnego i azotowego, a także zaburzenia systemu antyoksydacyjnego. Badania były prowadzone dwutorowo, tzn. na modelu *in vitro* w mitochondriach izolowanych z łożysk ludzkich oraz w erytrocytach. Następnie podjęłam się badania działania łącznego ww. związków na liniach komórkowych, celem zgłębienia mechanizmów towarzyszących kancerogenezie i dokładnego zbadania procesów zachodzących w ekspozowanej na związki badane żywej komórce, co było podstawą do opublikowania 3 artykułów oryginalnych w latach 2020-2023. Poznanie interakcji



między estrogenami, a związkami chromu czy kadmu może być znaczące w ocenie zagrożeń nowotworem złośliwym gruczołu piersiowego czy jajnika, szczególnie u kobiet jednocześnie stosujących antykoncepcję lub hormonalną terapię zastępczą (HTZ) oraz narażonych środowiskowo czy zawodowo na kancerogenne związki Cr(VI) czy kadmu, np. poprzez ekspozycję zawodową czy palenie papierosów. Badania z udziałem metabolitów 17 $\beta$ -estradiolu przeprowadziłam celem przybliżenia znaczenia biotransformacji w patogenezie omawianych procesów chorobowych, indukcji stresu oksydacyjnego, a zwłaszcza indukowania uszkodzeń nowotworowych. Metabolizm estrogenów stanowi bardzo ważny element w moich doświadczeniach naukowych gdyż biotransformacja estrogenów często zwiększa toksyczność wyjściowego steroidu. Temat interakcji metabolitów 17 $\beta$ -estradiolu z czynnikami chemicznymi, w tym z ksenoestrogenami jest tematem nowym. W momencie podejmowania tej tematyki badawczej nie znalazłam żadnych informacji w literaturze naukowej na ten temat, stąd tym bardziej moje zainteresowanie w podjęciu i rozwijaniu tego kierunku badań są uzasadnione. Przeprowadzone w ramach cyklu eksperymenty zaplanowałam w celu znalezienia odpowiedzi na pytanie, czy estrogeny odgrywają rolę w detoksykacji po ekspozycji na metaloestrogeny oraz czy zachodzi toksyczna interakcja i jak wpływa na funkcjonowanie ekspozowanych komórek. Dokonano statystycznych i matematycznych obliczeń, które pomogły określić typ interakcji i stwierdzić czy mamy do czynienia z synergizmem czy może z antagonizmem w działaniu łącznym tych związków. Wiele prac naukowych wskazuje, że związki chromu i kadmu mogą indukować stres oksydacyjny, a także tworzyć addukty z DNA, wykazując działanie genotoksyczne. Dlatego podjęłam się tej tematyki badawczej, zwłaszcza w aspekcie ryzyka nowotworów hormonozależnych, oceniając m.in. uszkodzenia DNA w badanych liniach komórkowych. Celem była ocena genotoksyczności oraz cytotoxyczności estrogenów i metaloestrogenów, aktywności enzymów antyoksydacyjnych, ich ekspresji, a także określenie oporności wielolekowej poprzez oznaczenie poziomu P-glikoproteiny (P-gp - *ang. P-glycoprotein*). W oparciu o dane literaturowe oraz wiele doświadczeń własnych ustalałam dawki związków do eksperymentów. Zastosowałam model działania samodzielnego związków, ich działanie łączne oraz oceniłam również czy wcześniejsza preinkubacja z estrogenem będzie chroniła komórki ekspozowane na toksyczne metaloestrogeny. Szczegółowa charakterystyka panelu przeprowadzonych doświadczeń zawarta jest poniżej w punkcie 4.3.3. Przedstawione badania do cyklu publikacji, stanowiących moje osiągnięcie naukowe, mają charakter nowatorski, bowiem interakcje estrogenów oraz metaloestrogenów w aspekcie omawianym

w publikacjach, nie były dotąd poruszane w literaturze, a jak wcześniej opisałam mogą mieć niebagatelne znaczenie w rozwoju chorób cywilizacyjnych, do których należą nowotwory.

### **Prace oryginalne, wchodzące w skład cyklu, obejmowały następujące szczegółowe cele badawcze:**

**Publikacja H1.** Celem tego badania była ocena interakcji  $17\beta$ -estradiolu i Cr(VI) na procesy wolnorodnikowe w erytrocytach i mitochondriach wyizolowanych z łożyska ludzkiego. Oceniono jak działanie łączne ww. związków wpływa na zmiany poziomu dialdehydu malonowego (MDA-ang. *malondialdehyde*), stanowiącego marker peroksydacji lipidów, na stężenie glutationu, najważniejszego antyoksydanta drobnocząsteczkowego oraz poziom rodników hydroksylowych ( $\bullet$ OH). Badanie wykonano celem określenia, czy  $17\beta$ -estradiol ma działanie detoksykacyjne, czy nasila działanie toksyczne związków chromu.

**Publikacja H2.** Publikacja ta stanowiła kontynuację badań zrealizowanych w publikacji H1. Celem pracy H2 była ocena wpływu biotransformacji  $17\beta$ -estradiolu przy ekspozycji na związki Cr(VI) w odniesieniu do procesów wolnorodnikowych. Zbadano wpływ 2 metabolitów  $17\beta$ -estradiolu: 4-OHE2 i  $16\alpha$ -OHE1 w materiale badanym. Oceniono wpływ Cr(VI), 4-OHE2 i  $16\alpha$ -OHE1 na stężenie substancji reagujących z kwasem tiobarbiturowym (TBARS), poziom ( $\bullet$ OH) oraz aktywność enzymów antyoksydacyjnych - dysmutazę ponadtlenkową (SOD), peroksydazę glutationową (GPx) i S-transferazę glutationową (GST).

**Publikacja H3.** Celem badania w ramach publikacji H3 była ocena estrogenów i Cr(VI), badanych w dwóch powyższych publikacjach, ale w odniesieniu do stresu azotowego. Określono wpływ interakcji Cr(VI) z  $17\beta$ -estradiolem na poziom tlenku azotu (NO) w materiale biologicznym. Ponadto oceniono jak metabolity  $17\beta$ -estradiolu: 4-OHE2 i  $16\alpha$ -OHE1 oddziałują na poziom tlenku azotu we krwi. Badanie miało na celu poszerzenie wiedzy dotyczącej wpływu w.w. związków na stres oksydacyjny, o badanie wpływu na stres azotowy.

**Publikacja H4.** Celem pracy o charakterze przeglądowym była analiza aktualnie dostępnej wiedzy z zakresu genotoksyczności estradiolu i jego metabolitów oraz ich wpływu na inicjowanie oraz progresję estrogenozależnego raka gruczołu sutkowego co pozwoliło na ustalenie dalszych kierunków badań.

**Publikacja H5.** Celem niniejszego przeglądu było przedstawienie aktualnej wiedzy na temat dwóch najbardziej znanych form chromu - triwalentnej oraz heksawalentnej oraz charakterystyka zmian genotoksycznych powodowanych przez te formy. Ze względu na temat osiągnięcia naukowego, szczególnej ocenie podlegał chrom heksawalentny.

Powyższe dwie publikacje, stanowiące przegląd aktualnej wiedzy, opracowane były w celu przygotowania do badań doświadczalnych na liniach komórkowych (poniżej)

**Publikacja H6.** Oceniono jak związki Cr(VI) oraz 17 $\beta$ -estradiol, 16 $\alpha$ -OHE1 i 2-MeOE2 oddziałują na linię komórkową raka jajnika SKOV-3, zarówno w działaniu pojedynczym, jak i w interakcjach z metaloestrogenem. Celem badań było oznaczenie cytotoksyczności badanych związków i szczegółowa ocena typu interakcji, przeprowadzona w modelu matematycznym CompuSyn. Ponadto porównanie działania obu metabolitów 17 $\beta$ -estradiolu na linii SKOV-3.

**Publikacja H7.** Celem pracy było zbadanie działania interakcji estrogen-ksenoestrogen, ale w tym przypadku zastosowano drugi z metaloestrogenów - kadm. Oceniono cytotoksyczność związków kadmu oraz estrogenów: 17 $\beta$ -estradiolu, 16 $\alpha$ -OHE1 i 2-MeOE2 na linii komórkowej raka jajnika. Oceniono typ interakcji, określono wpływ estrogenów i kadmu na poziom P-gp, jako wskaźnika wielolekooporności.

**Publikacja H8.** Ocena badanych związków na linii komórkowej raka piersi. Oszacowano efekt cytotoksyczny Cr(VI) oraz 17 $\beta$ -estradiolu, 4-OHE2, 16 $\alpha$ -OHE1 i 2-MeOE2 na 2 linie estrogenozależnego raka gruczołu sutkowego: MCF-7 oraz MDA-MB-175-VII. Ponadto określono jak badane związki wpływają na uszkodzenia DNA komórek oraz na nasilenie stresu oksydacyjnego mierzonego ekspresją dysmutazy ponadtlenkowej.

#### 4.3.3. Uzyskane wyniki

Moje zainteresowanie tematem działania łącznego związków chemicznych oddziałujących na układ hormonalny naszego organizmu wynikało z powszechnej potrzeby poszukiwania przyczyn zwiększonej zapadalności i umieralności na nowotwory hormonozależne. Aspekt narażenia środowiskowego na związki chemiczne, w tym kancerogenne, jest bardzo istotny w patogenezie w.w. nowotworów. Pojawiające się publikacje na temat ingerencji zanieczyszczeń środowiskowych w tym ksenoestrogenów w gospodarkę hormonalną, spowodowały, że zaczęłam prowadzić badania w tym kierunku.

Pierwsza z prac włączonych do cyklu [**H.1. Rembacz Krzysztof P., Sawicka Ewa, Długosz Anna: Role of estradiol in chromium-induced oxidative stress, *Acta Poloniae Pharmaceutica*, 2012, vol. 69, nr 6, s. 1372-1379]** stanowiła ocenę wybranych estrogenów oraz związków chromu, zarówno tri-, jak i heksawalentnego w procesach wolnorodnikowych. W omawianym osiągnięciu skupiłam się na kancerogennym Cr(VI). W tym badaniu

skoncentrowałam się również na roli  $17\beta$ -estradiolu w stresie oksydacyjnym generowanym przez Cr(VI). Zadałam sobie pytanie czy steroid ten ma działanie detoksykujące, czy też zwiększa toksyczne działanie związków Cr(VI).

Każde zakłócenie równowagi oksydacyjno-redukcyjnej, również przez związki chromu, może prowadzić do poważnych nieprawidłowości w komórce, łącznie z procesem nowotworowym. Chrom(VI) jest powszechnie obecny w środowisku, należy do czynników rakotwórczych. Jest jednym z metaloestrogenów, który ma zdolność do zastępowania cynku w obszarze palców cynkowych receptora estrogenowego [41]. Generuje reaktywne formy tlenu (ROS - *ang. reactive oxygen species*), a Cr(VI) łatwiej niż Cr(III) przemieszcza się przez błony biologiczne, następnie ulegając redukcji wewnątrzkomórkowo do Cr(V), Cr(IV) i Cr(III), z równoczesnym wytwarzaniem ROS [42].

$17\beta$ -estradiol, oprócz działania hormonalnego, bierze również udział w przemianach anty- i prooksydacyjnych jako induktor lub zmiatacz ROS. Estrogeny mają dobrze udokumentowaną zdolność do swobodnego wymiatania wolnych rodników, mogą jednak również wywoływać stres oksydacyjny. W związku z podjętym tematem poszukiwałam informacji dotyczących interakcji między ksenobiotykami, a  $17\beta$ -estradiolem, ale dane literaturowe były znikome i wskazywały, że narażenie na ksenobiotyki obecne w dymie tytoniowym może znieść pozytywne działanie HTZ u kobiet. Inne, ówczesne doniesienia literaturowe wskazały, że estradiol minimalizuje toksyczność skutków narażenia na fluor [43,44,35]. Czyniło to podjęte przeze mnie badania jeszcze bardziej interesującymi.

W publikacji [H1] oceniono status oksydacyjno-redukcyjny poprzez pomiar poziomu zredukowanego glutationu (GSH), peroksydacji lipidów błonowych (poziom MDA), generację wolnych rodników hydroksylowych ( $\cdot$ OH), aktywność GPx oraz SOD. Izolowane mitochondria z łożyska ludzkiego, pochodzące z porodów fizjologicznych z Katedry i Kliniki Rozrodczości i Położnictwa Akademii Medycznej we Wrocławiu, były używane do badania poziomu MDA i stopnia generacji rodnika  $\cdot$ OH. Dla potrzeb badania opracowałam metodę izolacji mitochondriów z łożysk oraz metody oznaczania kolejnych parametrów w takim materiale, bowiem moje badania stanowiły doświadczenia *in vitro*, dlatego ważne było ustalenie warunków tych eksperymentów dla otrzymania powtarzalnych wyników. Ponadto stosowano krew pełną oraz izolowane erytrocyty, stanowiące materiał resztkowy z Laboratorium Akademickiego Szpitala Klinicznego we Wrocławiu przy ul. Borowskiej 213.

W niniejszej pracy wykazałam, że  $17\beta$ -estradiol, w indukowanych przez Cr(VI) reakcjach wolnorodnikowych, wykazuje zróżnicowane działanie na oznaczane parametry. W ludzkich erytrocytach eksponowanych na Cr(VI) podnosił ilość GSH. Efekt ten można było

zaobserwować dla stężenia Cr(VI) - 5 µg/ml. Odpowiedź na ekspozycję na wzrastające stężenia 17β-estradiolu była liniowa, a stężenie GSH korelowało ze wzrostem stężenia stosowanego 17β-estradiolu. Wyniki są również zbliżone do wcześniej opublikowanych w Katedrze i Zakładzie Toksykologii danych, dotyczących korzystnego efektu 17β-estradiolu na stężenie grup-SH [46]. Jednak przy najwyższym stężeniu Cr(VI) (10 µg/ml), pozytywny wpływ 17β-estradiolu na poziom GSH w erytrocytach nie został przeze mnie zaobserwowany. Dane z piśmiennictwa wskazują, że wysokie stężenie chromu zwiększa apoptozę i niszczy system antyoksydacyjny glutationu w linii komórkowej L-41 [47].

W ocenie działania łącznego wykazałam, że 17β-estradiał hamował peroksydację lipidów indukowaną Cr(VI) w erytrocytach, obniżając poziom MDA, natomiast zaobserwowałam przeciwne działanie w mitochondriach. Różnice te można przypisać odmienności w budowie i funkcji między erytrocytami, a mitochondriami. Ludzkie erytrocyty są komórkami beźjądrzastymi, pozbawionymi większości organelli [48]. Energia dla procesów metabolicznych w erytrocytach pochodzi z glikolizy, należą one do umiarkowanie aktywnych metabolicznie organelli. W konsekwencji procesy redoks w izolowanych erytrocytach charakteryzują się małą intensywnością, a zatem również powstawanie wolnych rodników może być ograniczone i erytrocyty mogą stanowić mniej wrażliwe komórki na wpływ estrogenów [48]. Z drugiej strony mitochondria są opisywane jako centrum energetyczne komórki eukariotycznej, odpowiedzialne za intensywną fosforylację oksydacyjną i inne reakcje oksydacyjno-redukcyjne. Te organelle komórkowe odpowiadają za generację ROS, które mogą powodować peroksydację lipidów. Ponadto mitochondria służą jako wewnątrzkomórkowy rezerwuar estradiolu. Machiedo i wsp. wykazali, że pozakomórkowo dodane estrogeny są skutecznie transportowane do wnętrza mitochondriów [49]. Wzrost poziomu MDA w mitochondriach pod wpływem 17β-estradiolu w indukowanej Cr(VI) peroksydacji lipidów może być spowodowany przez wysoką aktywność metaboliczną tych organelli. W tym środowisku, nawet niewielka inicjacja reakcji wolnorodnikowej wyzwała reakcję kaskadową, która może skutkować uszkodzeniem białek i lipidów komórkowych. Dodatkowo wykazałam, że sam 17β-estradiał może promować powstawanie wolnych rodników w mitochondriach co potwierdzają nieliczne dane z piśmiennictwa [50]. Zainteresowana odmiennym wpływem działania łącznego Cr(VI) z 17β-estradiolem, oceniłam również korelacje między wybranymi parametrami i wykazałam, że powstawanie MDA w mitochondriach było ujemnie skorelowane ze stężeniem estrogenu. To pokazało, że w wysoce metabolicznie aktywnych mitochondriach niewielkie ilości 17β-estradiolu oddziałują z chromem i przyspieszają peroksydację lipidów. Dodatkowo estradiol

wykazywał interakcje z Cr(VI) i promował tworzenie rodników hydroksylowych w mitochondriach. 17 $\beta$ -estradiol nie wykazywał statystycznie istotnych interakcji z jonami Cr(VI) w odniesieniu do aktywności enzymów antyoksydacyjnych: SOD w erytrocytach i GPx w krwi pełnej.

Podsumowując, pierwsza praca z cyklu **H1** wykazała, że 17 $\beta$ -estradiol wywierał pozytywny efekt na stężenie GSH w erytrocytach, powodując jego wzrost, wówczas gdy erytrocyty były narażone na umiarkowane stężenia Cr(VI). 17 $\beta$ -estradiol nie wykazywał interakcji z Cr(VI) w stosunku do aktywności enzymów antyoksydacyjnych (SOD w erytrocytach i GPx w krwi pełnej). Steroid ten odgrywał ochronną rolę w indukowanej chromem(VI) peroksydacji lipidów w erytrocytach. Z odmienną interakcją mamy do czynienia w ludzkich mitochondriach, gdzie zwiększał on poziom MDA indukowany przez Cr(VI). Ponadto nastąpiła generacja rodników hydroksylowych po ekspozycji na estradiol oraz Cr(VI).

Zainteresowana znaczeniem metabolizmu estrogenów w interakcji z chromem(VI), w kolejnej publikacji do cyklu prac stanowiącego osiągnięcie naukowe [**H.2. Sawicka Ewa, Długosz Anna: The role of 17 $\beta$ -estradiol metabolites in chromium-induced oxidative stress, *Advances in Clinical and Experimental Medicine*, 2017, vol. 26, nr 2, s. 215-221, DOI:10.17219/acem/62217**] podjęłam próbę oceny roli metabolitów 17 $\beta$ -estradiolu i ich wpływu na mechanizmy opisywane w publikacji H1, czyli na procesy wolnorodnikowe określane poprzez GSH, substancje reagujące z kwasem tiobarbiturowym (TBARS), generację  $\cdot$ OH, aktywność GPx oraz SOD. Podobnie jak w publikacji H1 używano izolowane mitochondria z łożyska ludzkiego, krew pełną oraz izolowane erytrocyty. Problem, który podjęłam wydaje się bardzo ważny, ponieważ metabolity mają zróżnicowane właściwości, w tym również rakotwórcze. W publikacji **H2** przedmiotem badań były 2 metabolity estradiolu: 4-OHE2 i 16 $\alpha$ -OHE1. Metabolizm estrogenów, począwszy od głównego steroidu - 17 $\beta$ -estradiolu, jest procesem bardzo złożonym i wieloetapowym, co przedstawia rys. 1.



Metabolity estrogenów w postaci chinonów generują reaktywne formy tlenu, a także wpływają destrukcyjnie na DNA przez bezpośrednie działanie na jego strukturę. Reaktywne metabolity uszkadzają DNA przez tworzenie adduktów, a tym samym mogą inicjować proces kancerogenezy w gruczole piersiowym. Mechanizm tego procesu nie jest jednak wyjaśniony. Istotna jest obecność pierścienia aromatycznego w strukturze związku, która wyróżnia estrogeny wśród pozostałych steroidów. Dzięki takiej budowie chemicznej mogą tworzyć wspomniane wyżej pochodne, które są związkami reaktywnymi, należą tu zwłaszcza pochodne chinonowe. Niestabilne chinony ulegają addycji do DNA, dzięki temu mogą powstać 4-hydroksy-estradiolo-1( $\alpha,\beta$ )-N7-guanina oraz 4-hydroksyestradiolo-1( $\alpha,\beta$ )-N3-adenina. Ponadto 4-hydroksyestrogeny są potencjalnymi ligandami dla ERs, a więc mogą inicjować proces nowotworzenia, jak i odgrywać rolę promotora tego procesu. Istotnym jest to, iż procesy biotransformacji, którym podlegają estrogeny, powodują zmianę ich działania biologicznego, a otrzymane produkty hydroksylacji estrogenów w pozycjach C4 oraz C16 stają się szczególnie destrukcyjne. Należy tu dodać, że katecholowe pochodne wykazują większe powinowactwo do receptorów estrogenowych, co zwiększa oddziaływanie z DNA, z którym tworzą addukty, przyczyniając się do powstawania mutacji dlatego ten temat tak mnie zainteresował [53].

Struktura katecholowa sprzyja przemianom do rodników o-chinonu i semichinonu, które są mniej toksyczne niż rodnik hydroksylowy. Struktura taka również ma możliwość neutralizowania innych wolnych rodników. Niektórzy autorzy wykazali, że 4-OHE2 zmniejsza toksyczne skutki stresu oksydacyjnego w komórkach i oksydacyjne uszkodzenia DNA. Moje badanie również potwierdza zdolność 4-OHE2 do hamowania indukowanej Cr(VI) peroksydacji lipidów. Natomiast w przeciwieństwie do 4-OHE2, 16 $\alpha$ -OHE1 nie hamuje peroksydacji lipidów indukowanej przez Cr(VI). Można postulować, że 4-OHE2 posiada antyoksydacyjne działanie przy ekspozycji na Cr(VI). Może to wynikać ze stymulacji aktywności SOD, zwłaszcza w erytrocytach ekspozowanych na Cr(VI). Podczas gdy poprzednie badania [H1] wykazały, że związki Cr(VI) silnie hamują SOD, niniejsza praca pokazuje, że efekt ten może być znoszony przez 4-OHE2. Można stwierdzić, że zwiększone tworzenie 4-OHE2 w biotransformacji estradiolu wydaje się korzystne dla hamowania procesów indukujących stres oksydacyjny w mitochondriach i erytrocytach narażonych na Cr(VI). Zarówno mitochondria, jak i erytrocyty były wrażliwe na wpływ zaburzeń oksydacyjnych wywołanych przez chrom(VI) i estrogen. W większości typów komórek mitochondria są zasadniczym rezerwuarem ROS, w tym anionów nadadtlenkowych, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> i •OH [54].



Biorąc pod uwagę wyniki, które uzyskałam w odniesieniu do kancerogenezy indukowanej przez Cr(VI), 4-OHE2 wykazał pozytywny wpływ na reakcje wolnorodnikowe natomiast dla 16 $\alpha$ -OHE1 nie obserwowano tego efektu. Wyniki te potwierdzają ogólne przypuszczenie, że wprowadzenie dodatkowej grupy fenolowej do pierścienia aromatycznego estradiolu (4-OHE2) zwiększa właściwości zmiatania wolnych rodników. Na podstawie przeprowadzonych badań można przypuszczać, że mechanizm działania 16 $\alpha$ -OHE1 polega na wpływie na drugą fazę detoksykacji, zwiększając tym samym aktywność GST. Niewiele jest danych literaturowych na powyższy temat. Niektórzy badacze wysunęli hipotezę, że fizjologiczne poziomy estradiolu i jego metabolity: 2-hydroksyestron i 16 $\alpha$ -hydroksyestron minimalizują stres oksydacyjny mierzony jako poziom izoprostanu w osoczu zdrowych kobiet, a także, że 4-hydroksyestron działał jako inhibitor peroksydacji lipidów w hodowlach tkankowych. Ponadto wykazano, że 2-metoksyestron i 2-hydroksyestron skutecznie blokują peroksydację lipidów [55].

Podsumowując, badane metabolity nie wchodziły w toksyczne interakcje z Cr(VI). Mimo że niektórzy badacze przypisują właściwości kancerogenne metabolitom: 4-OHE2 oraz 16 $\alpha$ -OHE1, to w warunkach ekspozycji na badane przez mnie związki wykazywały one działanie protekcyjne. Mechanizm ochronny był zróżnicowany: 4-OHE2 obniżał TBARS i indukował aktywność SOD, natomiast 16 $\alpha$ -OHE1 podnosił aktywność GST, enzymu istotnego w drugiej fazie biotransformacji ksenobiotyków. Dalsze mechanizmy dotyczące znaczenia metabolizmu estrogenów w indukowanych Cr(VI) zaburzeniach w komórce będą szeroko omawiane w publikacjach **H6, H7 i H8** realizowanych na liniach komórkowych raka piersi oraz raka jajnika.

Dwie powyższe omówione publikacje do mojego osiągnięcia naukowego [**H1 i H2**] stanowiły próbę wyjaśnienia wpływu badanych estrogenów, a także Cr(VI) na indukowanie stresu oksydacyjnego w komórkach. Kolejnym wyzwaniem dla mnie była ocena wpływu w.w. związków, a także ich interakcji na stres azotowy czyli reaktywne formy azotu (RFA), które biorą udział w kancerogenezie. W ramach kolejnej publikacji do cyklu stanowiącego osiągnięcie naukowe czyli **H3** [**Sawicka Ewa, Piwowar Agnieszka, Musiała Tomasz, Długosz Anna: The estrogens/chromium interaction in the nitric oxide generation, Acta Poloniae Pharmaceutica, 2017, vol. 74, nr 3, s. 785-791**] parametrem badanym był tlenek azotu (NO). Stanowiło to temat nowy, a w roku 2017 kiedy powstawała koncepcja artykułu nie znaleziono tego typu danych w piśmiennictwie naukowym. Właściwości Cr(VI) i estrogenów zostały scharakteryzowane w publikacji H1 oraz H2, dlatego chciałabym w publikacji **H3** omówić głównie stres azotowy indukowany przez powyższe związki.

Reaktywne formy azotu są ważną ze względów toksykologicznych grupą związków. Stężenie tlenu azotu, który oceniałam w publikacji jest potencjalnym czynnikiem genotoksycznym i mutagennym. Uważa się, że główne działanie kancerogenne NO wynika z jego udziału w reakcji nitrozowania. Produktami tych reakcji są nitrozaminy np. N-nitrozodimetyloamina czy N-nitrozodipropylamina o udowodnionym działaniu uszkadzającym DNA. Tlenek azotu jest syntetyzowany endogennie przez syntazy tlenu azotu (NOS). Wyróżniamy 3 główne izoformy syntazy tlenu azotu: neuronalną (nNOS – typ I), śródbłonkową (eNOS – typ III) oraz indukowalną (iNOS – typ II). Tlenek azotu może być łatwo przekształcony w anion peroksyazotynowy (ONOO-), który powoduje uszkodzenie komórek i ma właściwości rakotwórcze. Toksyczne działanie NO jest również związane z nitrozyloowaniem amin do rakotwórczych nitrozoamin [56].

Zainteresowałam się tematem stresu azotowego w odniesieniu do badanych przeze mnie związków, bowiem 17- $\beta$ -estradiol posiada właściwości stymulacji produkcji NO Estrogeny indukują wytwarzanie NO poprzez aktywację syntazy tlenu azotu. W momencie planowania powyższych badań nie znaleziono danych literaturowych na temat kancerogenego szlaku estrogenów, związanego z przemianą NO do toksycznego anionu peroksyazotynowego. Jednak uznałam, że tematyka ta jest istotna w aspekcie zwiększającej się liczby zachorowań na nowotwory estrogenozależne (np. raka piersi), a także naczyniowej roli estrogenów związanej z powstawaniem NO w ekspozycji na chrom [57].

Przeprowadzone w publikacji **H3** badania wykazały, że Cr(VI) w stężeniach: 0,5  $\mu\text{g/ml}$ ; 1,0  $\mu\text{g/mL}$  i 5,0  $\mu\text{g/mL}$  spowodował znaczący spadek poziomu NO we krwi w stosunku do kontroli, nie ekspozowanej na metalloestrogen. 17 $\beta$ -estradiol (1,0; 5,0 i 10,0  $\mu\text{M}$ ) natomiast spowodował istotny statystycznie wzrost poziomu NO we krwi ( $p < 0,01$ ) z dodatnią korelacją zależną od dawki (współczynnik Pearsona  $r = 0,9621$ ). Wystąpił znaczny wzrost poziomu NO we krwi pełnej traktowanej 4-OHE2, podobnie po ekspozycji na 16 $\alpha$ -OHE1 (1,0  $\mu\text{M}$ ) zaobserwowano wzrost stężenia NO. W działaniu łącznym Cr(VI)-estrogen zaobserwowano, że Cr(VI) obniżał stymulujące działanie estrogenów na produkcję tlenu azotu, działając antagonistycznie w stosunku do estrogenów. Przedstawione wyniki dostarczają informacji o charakterze interakcji estrogen/Cr(VI) w odniesieniu do tlenu azotu we krwi, w modelu *in vitro*.

W czasie przemian Cr(VI) mogą powstawać wolne rodniki tlenowe, ale również, jak podkreślono, RFA. Wolne rodniki tlenowe powstają głównie podczas redukcji Cr(VI) do Cr(III) przez komórkowe czynniki redukujące, takie jak NADPH, glutation, cysteina, askorbinian czy fruktoza. Szlak ten jest w stanie indukować syntezę anionu ponadtlenkowego

lub tlenu singletowego poprzez bezpośrednią reakcję chromu z nadtlakiem wodoru. Rodniki mogą reagować z tlenkiem azotu, tworząc anion peroksyazotynowy. W prezentowanym badaniu zaobserwowałam znaczny spadek poziomu NO, gdy krew była traktowana Cr(VI). Dane literaturowe wskazywały na zróżnicowany wpływ ekspozycji Cr(VI) na stężenie NO w różnorodnych komórkach, np. wykazano znaczny wzrost wytwarzania tlenku azotu w mysich makrofagach ekspozowanych na działanie Cr(VI) w stężeniu 500 ng/mL lub w erytrocytach poddanych Cr(VI)(0-5,0 mM) [58]. Dane literaturowe sugerują, że ekspozycja na Cr(VI) indukuje syntazę tlenku azotu, ale tlenek azotu szybko przekształca się w bardziej toksyczny nadtlakozotyn (ONOO-), który z kolei może uszkadzać błonę komórkową. Cytowane badania wykazały, że chrom może oddziaływać na produkcję NO na dwa sposoby. Po pierwsze, może wzrosnąć stężenie NO w takich komórkach jak makrofagi i w ten sposób aktywować ich właściwości fagocytyczne. Po drugie, może obniżać poziom tlenku azotu w krwinkach czerwonych. Mechanizm odpowiadający za spadek NO w tkankach narażonych na związki chromu nie jest w pełni wyjaśniony. Ze względu na to, że chrom generuje anion nadtlakowy można wnioskować, że tlenek azotu tworzący się w komórkach krwi szybko reaguje z tymi anionami dając nadtlakozotyn, wówczas poziom NO ulega obniżeniu [59].

W omawianej publikacji **H3**, wykazano, że po ekspozycji na 17 $\beta$ -estradiol następuje indukcja wytwarzania NO. Podążając w tym kierunku poszukiwałam artykułów dotyczących powiązania steroidów z powstawaniem tlenku azotu w organizmie. Estrogeny, działając poprzez receptor estrogenowy (ER $\alpha$  lub ER $\beta$ ), mogą wytwarzać NO w śródbłonku naczyń na drodze genomowej i niegenomowej [34]. Według mojej wiedzy nie ma doniesień na temat wpływu 16 $\alpha$ -OHE1 na produkcję NO, podczas gdy tylko kilka pozycji dotyczących 4-OHE2 zostało znalezionych np. nadtlakozotyn może powstać gdy 2- i 4-hydroksyestrogeny są inkubowane *in vitro* ze związkami uwalniającymi NO (aminy np. dietyloamina) [60].

Podsumowując, efekt badanych związków na poziom NO we krwi był zróżnicowany. Chrom(VI) hamował wytwarzanie NO, natomiast wszystkie badane estrogeny stymulowały powstawanie tego związku należącego do RFA. W działaniu łącznym zauważyłam, że Cr(VI) w stężeniu 0,5  $\mu$ g/ml hamował indukujące działanie estradiolu i 4-hydroksyestradiolu na generację tlenku azotu we krwi ludzkiej *in vitro*, działając antagonistycznie w stosunku do estrogenów. Uzyskane wyniki mogą być istotne w aspekcie ochrony układu sercowo-naczyniowego, np. hormonalnej terapii zastępczej w narażeniu środowiskowym lub zawodowym na Cr(VI).

Badania eksperymentalne opisane w publikacjach **H1-H3** dostarczyły wielu interesujących wyników dotyczących interakcji estrogenów ze związkami Cr(VI). Moje zainteresowanie tym problemem oraz ciekawe wyniki sprawiły że w dalszym ciągu poszukiwałam danych literaturowych dotyczących estrogenów i metaloestrogenów w badanym przeze mnie aspekcie. W tym celu podjęłam się napisania publikacji przeglądowych. Omawiana obecnie publikacja **H4 [Sawicka Ewa, Woźniak Arkadiusz, Drag-Zalesińska Małgorzata, Piwowar Agnieszka: Wpływ genotoksyczności estrogenów i ich metabolitów na patogenezę oraz progresję estrogenozależnego raka gruczołu sutkowego, Postępy Higieny i Medycyny Doświadczalnej, 2019, vol. 73, s. 909-919, [https://phmd.pl/resources/html/article/details?id=197409],DOI:10.5604/01.3001.0013.7541]** stanowi krytyczny przegląd literatury dotyczący estrogenów, szczególnie pod kątem ich genotoksyczności, które to zagadnienie nie jest szeroko opisywane w literaturze.

Steroidy hormonalne mają szerokie zastosowanie w medycynie, a ich skutki uboczne są stale dyskutowane. Rola tych związków i ich metabolitów w utrzymaniu równowagi hormonalnej jest dobrze poznana, natomiast coraz więcej uwagi kieruje się na ich możliwy udział w progresji procesu nowotworowego, zwłaszcza w tkance gruczołu sutkowego. W związku z tym przedmiotem moich badań jest również genotoksyczna aktywność steroidów. Z uwagi na ograniczoną ilość doniesień naukowych na ten temat, celem niniejszej pracy było dokonanie przeglądu i krytyczna analiza danych z piśmiennictwa w aspekcie udziału estrogenów (17 $\beta$ -estradiolu) i ich metabolitów (4-OHE2, 16 $\alpha$ -OHE1 i 2-MeOE2) w indukowaniu procesu kancerogenezy w gruczole sutkowym, a zwłaszcza analiza dotycząca genotoksycznego działania metabolitów 17 $\beta$ -estradiolu.

Za genotoksyczne uważa się wszystkie związki mające zdolność wiązania się z DNA w komórkach, naruszania jego struktury i funkcji, a także systemów naprawy uszkodzeń DNA. Ich działanie prowadzi wówczas do powstania mutacji, czyli trwałych zmian materiału genetycznego, polegających np. na zaburzeniach w strukturze oraz liczbie chromosomów czy na transformacji komórek [61]. Związki takie mogą oddziaływać bezpośrednio z DNA, zanim ulegną biotransformacji. Mogą też działać pośrednio, po aktywacji metabolicznej, ulegając biotransformacji z wytworzeniem wtórnych metabolitów wiążących się z DNA. Wiele genotoksycznych związków ma aktywne ugrupowania elektrofilowe, łatwo reagujące z nukleofilowymi grupami kwasów rybonukleinowych i białek. Warto tu zwrócić uwagę na mechanizm niegenotoksyczny, czyli tzw. epigenetyczny, nieingerujący w strukturę nukleotydową DNA. Kancerogeny epigenetyczne nie wiążą się bezpośrednio z DNA, a podstawą ich rakotwórczego oddziaływania mogą być procesy oraz reakcje biologiczne,

do których należą: cytotoksyczność, zaburzenia hormonalne oraz immunologiczne czy chroniczne uszkodzanie tkanek [62].

Omawiane w publikacji **H4** estrogeny, mając zdolność uszkodzania DNA i stymulacji namnażania komórek, są kompletnymi kancerogenami [63]. Nadmierna ekspozycja na estrogeny wiąże się ze zwiększonym ryzykiem zachorowania na raka piersi. Elementem stymulującym kancerogenne właściwości estrogenów jest ich biotransformacja. Mechanizmy kancerogenezy w gruczole sutkowym, indukowane metabolizmem estrogenów, obejmują tworzenie adduktów depurynujących, które są uwalniane z DNA, wytwarzając miejsca apurynowe i powodując wytwarzanie ROS. Nadmiar ROS nie tylko indukuje genotoksyczność przez pośredni wzrost niestabilności genomowej, ale również może stymulować kancerogenezę w gruczole sutkowego przez indukowanie szlaku sygnałowego związanego z zaburzeniem stanu redoks komórek. Jak już szeroko omawiałam w publikacji H2, estrogeny są metabolizowane do 2-hydroksyestrogenów, 4-hydroksyestrogenów oraz 16 $\alpha$ -hydroksyestronów, a te są przekształcane do semichinonów i chinonów, generując RFT, których synteza jest wskazywana jako pozagenomowa droga ich działania, a także wpływają destrukcyjnie na DNA przez bezpośrednie działanie. Zwiększone ryzyko rozwoju raka gruczołu sutkowego dotyczy szczególnie osób mających podwyższone stężenie estrogenów w organizmie i narażonych jednocześnie na ksenoestrogeny, np. bisfenol A, ftalany, parabeny czy metaloestrogeny (np. kadm, chrom, nikiel, glin), imitujące działanie estrogenów endogennych [64]. Estrogeny mogą działać uszkodzająco na DNA, zarówno w komórkach zdrowych, jak i w komórkach nowotworowych, również poprzez aktywne metabolity o potencjale genotoksycznym. Działanie to jest przekazywane w wyniku stymulacji ERs, głównie ER $\alpha$  (receptor estrogenowy alfa), które utrwała powstałe uszkodzenia przez zwiększanie podziałów komórkowych [65].

#### [Genotoksyczność 17 \$\beta\$ -estradiolu](#)

Jest hormonem steroidowym o najlepiej przebadanym działaniu genotoksycznym spośród wszystkich estrogenów. Jego aktywność w testach mutacji genowych, przeprowadzonych zarówno w komórkach bakteryjnych, jak i ssaczych, jest jednak nadal dyskusyjna, bez względu czy zastosowano aktywację metaboliczną, czy też nie. Badacze oceniali bezpośredni udział genotoksycznych skutków estrogenów w inicjacji kancerogenezy hormonalnej. Należały do nich aberracje chromosomów, aneuploidia lub mutacje genów. W badaniach genotoksyczności wykorzystywano również linię komórkową V79 (fibroblasty z płuc chomika), którą inkubowano z estradiolem w stężeniach zarówno fizjologicznych ( $10^{-11}$  i

$10^{-10}$ M), jak i farmakologicznych ( $10^{-7}$  oraz  $10^{-6}$  M). Autorzy zaobserwowali znacznie częstsze mutacje genu fosforybozylotransferazy hipoksantynowo-guaninowej (HPRT) wraz ze wzrostem stężenia (odpowiednio o 2,5-, 3,4-, 2,6- i 8,8-krotnie) w porównaniu do kontroli [66].

W badaniu genotoksycznego efektu estradiolu, dokonanego za pomocą elektroforezy pojedynczych komórek (SCGE - *ang. Single Cell Gel Electrophoresis*) Yared i wsp. [67] wykazali, że na linii komórkowej MCF-7 po 2 godzinach inkubacji z estradiolem w stężeniach  $10^{-7}$  M wystąpił znamienne statystyczny wzrost pęknięć pojedynczych nici DNA (single-strand breaks; SSBs), 7-razy większy niż w próbie kontrolnej. Sugeruje to, że estrogeny są zdolne do uszkodzania komórek w gruczole sutkowym, z których ostatecznie mogą powstać komórki nowotworowe.

Niektóre metabolity estrogenu mogą indukować aberracje chromosomowe w komórkach linii SHE po 24-godzinnej inkubacji, natomiast takiego działania nie zaobserwowano dla estradiolu. Nie bez znaczenia dla wyników prowadzonych eksperymentów pozostaje izomeria estradiolu, bowiem inne badania na linii komórkowej SHE wykazały, iż  $17\beta$ -estradiol powodował powstawanie aberracji chromosomowych, a  $17\alpha$ -estradiol był pozbawiony tego działania. Ostatnim ze wskazywanych mechanizmów genotoksycznego działania estradiolu są zaburzenia w ilości materiału genetycznego zawartego w jądrze komórkowym oraz zmiany ploidalności. Ekspozycja komórek SHE na  $17\beta$ -estradiol powodowała zaburzenia ilościowe materiału genetycznego [68].

#### Genotoksyczność 4-hydroksyestradiolu

Rola tego metabolitu w kancerogenezie jest nieustannie badana. Niektóre dane literaturowe potwierdzają obecność adduktów 4-OHE2 w raku piersi. Długotrwała ekspozycja na ten metabolit może być czynnikiem zwiększającym ryzyko wystąpienia raka piersi. 4-Hydroksyestradiol jest utleniany do chinonu, który reaguje z DNA, tworząc addukty indukujące genotoksyczność i rakotwórczość [60]. Badania prowadzone na linii komórkowej SHE i NEG potwierdzają właściwości mutagenne 4-OHE2, który indukował aberracje chromosomowe oraz powodował znaczący wzrost odsetka komórek aneuploidalnych [68].

Jak wykazują badania prowadzone na linii komórkowej raka piersi MCF-7 oraz w komórkach nabłonka gruczołu sutkowego (MCF-10A) 4-OHE2 znacząco zwiększał liczbę uszkodzeń DNA [41,62]. Ponadto proponowane mechanizmy obejmują również aktywowane receptorem zwiększenie szybkości proliferacji komórek prowadzące do akumulacji uszkodzeń genetycznych wynikających z błędów odczytu. Metabolity

estrogenów - katecholowe chinony estrogenów, czyli 4-OHE2, jeśli są wytwarzane w stosunkowo dużych ilościach, mogą stać się chemicznymi czynnikami rakotwórczymi poprzez reakcję z DNA, tworząc głównie depurynujące addukty DNA [62]. Pośrednio uszkodzenia takiego typu zaobserwowano także na linii komórkowej MCF-10A (linia prawidłowa nabłonka gruczołu sutkowego) przez pomiar konwersji DNA faga  $\phi$ X174 do otwartej kolistej i liniowej formy. W ten sposób określono, czy DNA ulega fragmentacji poprzedzającej apoptozę. 4-OHE2 powodował także przejściową aktywację kinaz białkowych regulowanych sygnałem pozakomórkowym (ERK, extracellular signal-regulated kinases), zaangażowanych w przekazywanie sygnałów przeżycia lub śmierci komórek. W doświadczeniach na linii komórkowej SHE wykazano ponadto, iż metabolit ten powoduje także zmiany strukturalne chromosomów oraz zmiany o charakterze aneuploidii [68,69].

#### Genotoksyczność 16 $\alpha$ -hydroksyestronu

16 $\alpha$ -hydroksyestron jest metabolitem estradiolu, którego genotoksyczność jest najslabiej przebadana. Brak jest danych o uszkodzeniach DNA, takich jak np. pęknięcia nici DNA. W dostępnych badaniach nie wykazano powstawania zmian struktury chromosomu, a także mutacji genowych pod wpływem działania tego metabolitu [56]. Badania na linii komórkowej SHE wykazały genotoksyczność 16 $\alpha$ -OHE1 w formie aneuploidii. W momencie powstawania publikacji [H4] nie napotkano na dane literaturowe oceniające wpływ tego metabolitu na pęknięcia nici DNA z użyciem testu kometowego. Genotoksyczność estrogenów jest ściśle powiązana z ich hydroksylacją i to często warunkuje toksyczność steroidów [70].

#### Genotoksyczność 2-metoksyestradiolu

Zainteresowałam się tym metabolitem szczególnie w badaniach na liniach komórkowych, co się stało obiektem kolejnych badań, które będą przedstawione w publikacjach: **H6,H7,H8**. W przeciwieństwie do dwóch powyższych metabolitów, jak już podano wcześniej, 2-MeOE2 jest uznawany za inhibitor wzrostu komórek nowotworowych oraz procesu angiogenezy [71]. Jednak 2-MeOE2 jest także inhibitorem powstawania mikrotubuli, przez co indukuje powstawanie aneuploidii oraz mutacji komórek ssaczych, czego dowodzą badania prowadzone w warunkach *in vitro* na linii komórkowej SHE, ekspozowanej na działanie tego związku. Inkubacja komórek SHE z 2-MeOE2 o stężeniu 0,3 lub 1,0  $\mu$ g/ml przez 24 godziny wywoływała aberracje chromosomowe. W komórkach inkubowanych z 2-MeOE2 wykryto również numeryczne zmiany chromosomalne

o charakterze diploidalnym oraz tetraploidalnym. Odkrycia te wskazują, że 2-MeOE2 jest jednak zdolny do transformacji komórek. Badania Khoei i wsp. [72] wykazały udział wysokich stężeń 2-MeOE2 (250  $\mu$ M) w powstawaniu pęknięć nici DNA, co potwierdzono w teście kometowym na linii komórkowej U87MG (glejak wielopostaciowy człowieka). Zaobserwowano ponadto, że metabolit ten uwrażliwia DNA badanych komórek na działanie promieniotwórczego izotopu kobaltu ( $^{60}\text{Co}$ ), co mogłoby zwiększyć skuteczność terapii glejaka wielopostaciowego. Badanie to ujawniło, że 2-MeOE2 hamuje proliferację i sprzyja apoptozie komórek glejaka. Badania prowadzone na linii komórkowej MCF-7 oraz OvBH-1 (komórki raka jasnokomórkowego jajnika) potwierdziły genotoksyczność 2-MeOE2 wskazując na powstanie pęknięć łańcucha DNA [73]. Natomiast badania prowadzone przez zespół Górskiej i wsp. [74] wykazały, że właściwości przeciwnowotworowe 2-MeOE2 są związane z selektywną stymulacją neuronalnej syntazy tlenku azotu (nNOS) w komórkach OS143B (kostniakomięsak przerzutowy) oraz HT22 (komórki hipokampa myszy), co powodowało wzrost ilości tlenku azotu, stymulując uszkodzenia DNA. Zatem jest to metabolit o potencjalnym działaniu antykancerogennym, jak potwierdza większość badań naukowych, ale z możliwościami działania prokancerogenego.

Należy jednak podkreślić dualistyczną rolę estrogenów, bo oprócz działania niekorzystnego estrogenów, dane z piśmiennictwa wskazują również na ich działanie pozytywne w terapii raka gruczołu sutkowego. Wykazano, iż estradiol użyty w wysokich dawkach w terapii addytywnej indukuje regresję komórek raka gruczołu sutkowego wykazujących ekspresję receptorów estrogenowych u kobiet w okresie postmenopauzalnym [75]. Korzystnie również wpływa na terapię raka gruczołu sutkowego po zastosowaniu metabolitu estradiolu-2-MeOE2. Mechanizm jego działania jest niezależny od receptorów estrogenowych, przez co związek ten działa na komórki niewykazujące ekspresji tych receptorów. Mechanizm działania przeciwnowotworowego polega na uszkodzaniu cytoszkieletu komórek nowotworowych. 2-Metoksyestradiol może także zatrzymywać proces podziału komórki w fazach G1/S oraz G2/M cyklu komórkowego [8, 43]. Na podstawie omawianej publikacji pogładowej [H4] dobrałam m.in. dawki estrogenów do badania na liniach komórkowych, a ponadto zapoznałam się z tematyką genotoksyczności, co było pomocne do zaplanowania i przeprowadzenia testu kometowego w ramach publikacji **H8**.

Kolejnym zadaniem jakie sobie postawiłam było dokonanie przeglądu aktualnej wiedzy dotyczącej związków chromu. W ramach tej aktywności powstała publikacja **H5** [**Sawicka Ewa, Jurkowska Karolina, Piwowar Agnieszka: Chromium (III) and chromium (VI) as important players in the induction of genotoxicity - current view, Annals of Agricultural**

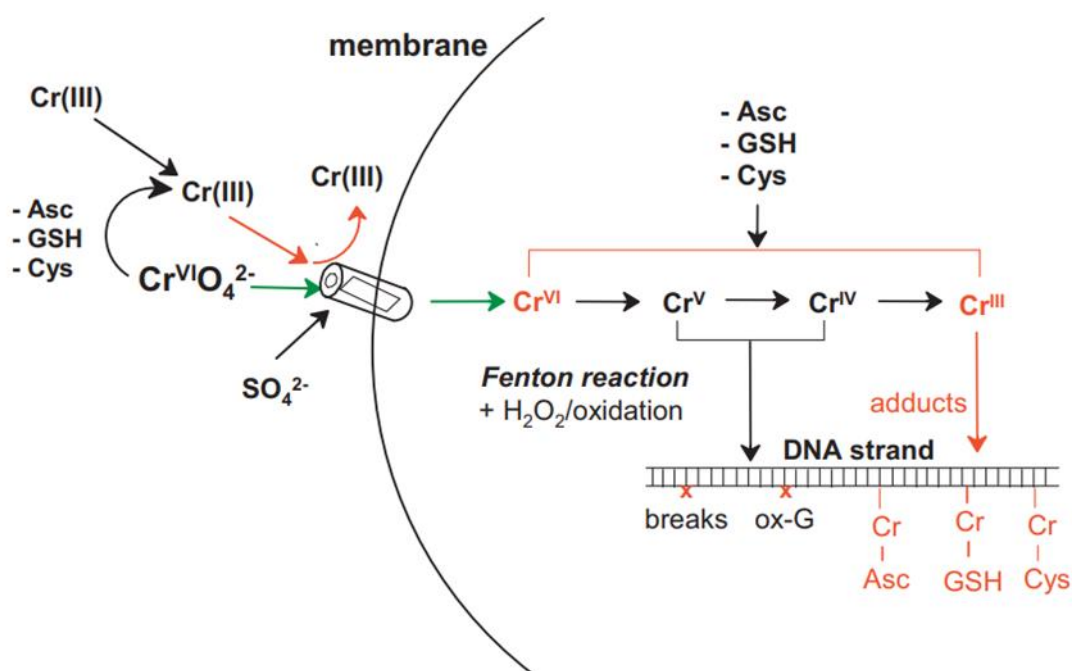


**and Environmental Medicine, 2021, vol. 28, nr 1, s. 1-10, DOI:10.26444/aaem/118228].**

Stanowi ona krytyczny przegląd literatury na powyższy temat. Celem pracy było przedstawienie aktualnego poglądu i wiedzy na temat dwóch najlepiej poznanych form chromu – triwalentnego [Cr(III)] i heksawalentnego [Cr(VI)] oraz ich roli w indukowaniu zmian genotoksycznych w organizmie człowieka. W związku z tematem mojego osiągnięcia naukowego skoncentruję się na omawianiu związków Cr(VI) w indukowaniu genotoksyczności. Prezentowany przegląd opiera się na danych literaturowych z wykorzystaniem baz PubMed i Google Scholar i obejmuje najnowsze dane publikowane od 2000 roku, głównie w języku angielskim. Przegląd ten obejmował badania na ludziach, niektórych modelach zwierzęcych i komórkowych. Wysoki poziom narażenia na Cr(VI) występuje przy produkcji chromianów, chromowaniu, produkcji żelazochromu i spawaniu stali nierdzewnej. Narażenie zawodowe na związki Cr(VI) jest przyczyną nowotworów układu oddechowego, a Cr(VI) jest mutagenem i czynnikiem rakotwórczym. Jest uważany za bardziej toksyczny niż Cr(III) ze względu na lepszą przenikalność przez błony komórkowe. Forma sześciowartościowa stosowana jest głównie w przemyśle. W 1990 roku chrom heksawalentny został uznany przez IARC za substancję o udowodnionym działaniu rakotwórczym dla człowieka (klasa I). Ponadto Unia Europejska (UE), Agencja Ochrony Środowiska (EPA) i Światowa Organizacja Zdrowia (WHO) uznały związki chromu(VI) za rakotwórcze dla ludzi, które w badaniach *in vitro* oraz *in vivo* powodowały: uszkodzenia DNA, mutacje genów, zwiększoną częstość wymiany chromatyd siostrzanych, tworzenie adduktów Cr-DNA oraz aberracje chromosomowe [76]. Addukt chrom-DNA jest jedną z najczęstszych zmian genetycznych indukowanych przez Cr(VI) w komórkach ssaków i uważa się, że jest główną przyczyną mutagenności Cr(VI). Cr(VI) może być transportowany do komórek za pomocą anionowego układu siarczan/fosforan, a następnie zredukowany do półproduktów o niższej wartościowości składających się z Cr(V), Cr(IV) lub Cr(III). Narażenie zawodowe na Cr(VI) może stanowić zagrożenie dla zdrowia publicznego. Produkty uboczne metabolizmu Cr(VI) obejmują niestabilne półprodukty Cr(V) i Cr(IV), które uważa się za bezpośrednio odpowiedzialne za genotoksyczność i rakotwórczość spowodowaną ekspozycją na Cr(VI) [77].

Właściwości utleniająco-redukujące chromu(VI) są wskazywane jako podstawa jego toksyczności. Wiadomo, że Cr(VI) jest induktorem tworzenia wiązań krzyżowych DNA-białko. Jest on metabolizowany przy udziale cytochromu P450, a także witaminy B5 i glutationu z wytworzeniem genotoksycznych rodników ponadtlenkowych lub hydroksylowych, a także nadtlenu wodoru. Pierwszym etapem redukcji jest reakcja

chromu(VI) z glutationem, w wyniku której powstaje rodnik tiolowy glutationu, reagujący następnie z innymi związkami zawierającymi grupę tiolową, w wyniku czego powstaje anionorodnik ponadtlenkowy. Zarówno substrat pierwotny – Cr(VI) – jak i produkt finalny – Cr(III) – biorą udział w reakcji Fentona, przyczyniając się do powstawania rodników hydroksylowych, a Cr(VI) katalizuje również tworzenie anionorodników ponadtlenkowych. W badaniach na prawidłowej linii komórkowej płuca WTHBF-6 oceniających wpływ Cr(VI) na uszkodzenia DNA testem kometowym wykazano wyraźne pęknięcia dwuniciowe nici DNA [78]. Cavallo i wsp. [79] stwierdzili, że Cr(VI) w stężeniach 0,5 -10  $\mu\text{M}$  powodował uszkodzenia DNA. Te dane były dla mnie bardzo istotne w czasie ustalania dawki Cr(VI) do badań na liniach komórkowych. Najczęstszą formą uszkodzeń DNA powodowanych przez Cr(VI) są addukty Cr-DNA, które powodują mutacje i pęknięcia chromosomów. Pojawiające się dowody wskazują na dwukierunkowe interakcje między uszkodzeniem DNA, a zmianami epigenetycznymi, które wspólnie określają spektrum rearanżacji genomu i profile ekspresji genów w nowotworach. Rysunek nr 2. przedstawia mechanizm kancerogenezy indukowanej związkami chromu.



Rysunek 2. Mechanizm kancerogenezy indukowanej związkami chromu[41].

Podsumowując, narażenie człowieka na metale ciężkie z pewnością wymaga ciągłych badań w kierunku oceny ich toksyczności. Chociaż niektóre z metali są niezbędnymi pierwiastkami dla człowieka, to mogą również być toksyczne w niskich stężeniach z powodu różnorodnych mechanizmów działania. Ocena genotoksyczności Cr(VI) wymaga z pewnością

stałej uwagi. Na podstawie poglądowej publikacji **H5** znalazłam wiele informacji, które były bardzo pomocne do zaplanowania badania genotoksyczności Cr(VI) metodą kometową na liniach komórkowych raka piersi [**H8**].

Zaprezentowane badania z udziałem estrogenów i metaloestrogenów oceniałam w aspekcie ich wpływu na procesy wolnorodnikowe [**H1, H2, H3**]. Następnie, inspirując się uzyskanymi wynikami dokonałam dogłębnego przeglądu literaturowego na temat estrogenów, związków chromu, w tym ich genotoksyczności [**H4, H5**], co zostało przedstawione powyżej.

Obecnie chciałabym przedstawić 3 kolejne publikacje oryginalne [**H6, H7, H8**], będące efektem badań na liniach komórkowych raka jajnika oraz raka piersi. Przygotowanie warsztatu badawczego było wielokierunkowe, zastosowano szereg estrogenów oraz dwa metaloestrogeny do oceny różnorodnych mechanizmów komórkowych. Samodzielnie przystosowałam do badań model *in vitro*, ustaliłam dawki badanych związków, zarówno na podstawie publikacji H1, H2, H3 jak i danych literaturowych, m.in. z moich 2 publikacji poglądowych [H4 i H5]. Opublikowane badania mają charakter nowatorski, dlatego traktuję je jako moje osiągnięcie naukowe.

Jak już zaznaczono we wprowadzeniu i celu mojego osiągnięcia naukowego, rak jajnika jest główną przyczyną zgonów z powodu nowotworów ginekologicznych. Niektóre estrogeny, a także ksenoestrogeny, takie jak Cr(VI), są wskazywane jako ważne czynniki chorobotwórcze. Z tego powodu chciałabym zaprezentować wyniki moich badań prowadzonych na linii raka jajnika w ramach publikacji **H6** do cyklu publikacji [**H.6. Sawicka Ewa, Saczko Jolanta, Roik Joanna, Kulbacka Julita, Piwowar Agnieszka: Effect of interaction between 17β-estradiol, 2-methoxyestradiol and 16α-hydroxyestrone with chromium (VI) on ovary cancer line SKOV-3: preliminary study, Molecules, 2020, vol. 25, nr 21, art.5214 [15 s.], DOI:10.3390/molecules25215214**].

Związek między estrogenami, a rakiem jajnika nadal pozostaje niejasny, a wynikające z najnowszych danych epidemiologicznych rezultaty wskazują na podwyższone ryzyko raka jajnika pod wpływem estradiolu [2–4]. Stąd też moje zainteresowanie tym tematem. Dostępne dane eksperymentalne wykazały, że komórki raka jajnika mają znaczącą liczbę szlaków regulowanych przez estrogeny, podobnie jak w przypadku innych nowotworów hormonozależnych, takich jak rak piersi czy endometrium. Zastosowanie HTZ może być jednym z czynników ryzyka raka jajnika na poziomie około 22% u kobiet po menopauzie stosujących estrogeny jako HTZ. Wysoki poziom 17β-estradiolu jest często obserwowany u pacjentek z rakiem jajnika. Stymuluje on zwiększoną proliferację komórek poprzez hamowanie adhezji komórka-komórka, co sprzyja przerzutom. Ponadto znaczenie mają

tu również badane przez mnie metabolity estradiolu. Ostatnio coraz większe zainteresowanie dotyczy różnych metabolitów estrogenów, które mogą wpływać na ryzyko raka jajnika. Rozregulowany metabolizm estrogenów może m.in. powodować uszkodzenie DNA poprzez tworzenie mutagennych adduktów DNA i generowanie wolnych rodników na skutek aktywacji metabolicznej do reaktywnych estrogenów katecholowych [9]. Działanie estrogenowe charakteryzuje, jak już wielokrotnie pisałam, niektóre jony metali (np. chrom), jednak dane dotyczące wpływu ksenoestrogenów na rozwój raka jajnika są skąpe. Nie znaleziono żadnych wcześniejszych badań dotyczących roli interakcji estradiolu i jego metabolitów oraz Cr(VI) w raku jajnika [80].

W związku z tym przeprowadziłam w ramach publikacji **H6** badanie oddziaływania między estrogenami:  $17\beta$ -estradiolem i jego metabolitami-2-MeOE2 i  $16\alpha$ -OHE1, a Cr(VI) na linii raka jajnika, SKOV-3. Określiłam efekt interakcji Cr(VI) z estrogenami na żywotność złośliwej linii raka jajnika SKOV-3. Zależało mi na ocenie typu interakcji, czy estrogeny odgrywają w nich rolę protekcyjną, czy przeciwnie, będziemy mieli do czynienia z toksycznym synergizmem przy ekspozycji na metaloestrogen. Ponadto bardzo mnie interesowało czy preinkubacja z estrogenem wpłynie na komórki raka jajnika ekspozowane na Cr(VI). Model badawczy był złożony, bowiem zastosowano różne czasy inkubacji ze związkami: 24 h i 48 h, ponadto działanie łączne i tzw. preinkubację estrogenem trwającą 24 h albo 7 dni, żeby dokładnie ocenić mechanizm działania łącznego.

Po zastosowaniu pięciu stężeń Cr(VI): 0.1, 1, 5, 10 and 50  $\mu$ M, zaobserwowałam istotnie statystyczny spadek żywotności linii SKOV-3, mierzony za pomocą testu MTT, szczególnie dla Cr(VI): 5, 10 i 50  $\mu$ M w obu czasach inkubacji: 24 i 48 h. Estradiol stosowany w wysokich dawkach (100–200  $\mu$ M), był cytotoksyczny dla SKOV-3, zwłaszcza po 48 h inkubacji (spadek żywotności o 46% i 27% odpowiednio). Ekspozycja komórek na wysokie dawki 2-MeOE2: 10 i 50  $\mu$ M spowodowała osłabienie żywotności komórek do 49% i odpowiednio 32%. Inkubacja z  $16\alpha$ -OHE1 wykazała, że po 24 h nastąpił również spadek żywotności proporcjonalny do dawki metabolitu. Po zbadaniu efektu pojedynczych związków, kolejny etap eksperymentów, który przeprowadziłam, to ocena typu interakcji. Z pewnością linie komórkowe są dobrym modelem do takich badań, bowiem zastosowanie ich do oceny mechanizmów działania chemicznych czynników rakotwórczych może dostarczyć wglądu w komórkowe i molekularne aspekty kancerogenezy jajników. Rodzaj interakcji oceniłam przy użyciu wskaźnika kombinacji (CI – *ang. combination index*) za pomocą oprogramowania CompuSyn. Przyjęłam następującą interpretację: CI = 1 wskazuje na addytywny wpływ badanych substancji na żywotność komórek raka jajnika; CI < 1

wskazuje na synergę pomiędzy zastosowanymi w badaniu związkami;  $CI > 1$  wskazuje na antagonizm. Było dla mnie bardzo interesujące, czy estrogeny, ze względu na swoje właściwości przeciwutleniające, chronią komórki raka jajnika, czy też prowadzą do toksycznego synergizmu. W literaturze brak jest informacji na ten temat.

Interakcja estradiolu z Cr(VI) po 24 h inkubacji wykazała niekorzystny efekt synergistyczny na linii SKOV-3. Z drugiej strony inkubacja 48 h wykazała ochronną rolę estradiolu na badaną linię, szczególnie przy ekspozycji na niskie dawki Cr(VI). Analiza interakcji za pomocą programu CompuSyn potwierdziła wyniki uzyskane w teście MTT, gdzie wykazałam korzystny antagonizm. Podobnie efekt łączny 2-MeOE2 i Cr(VI) na żywotność komórek po 24 h miał korzystny wpływ na ich przeżywalność, gdzie zaobserwowałam rodzaj interakcji - antagonizm. W dłuższej, 48 h ekspozycji na ten metabolit, przy dodatkowej indukcji Cr(VI) wykazałam ochronne działanie 2-MeOE2. Uzyskane wyniki wskazują, że wyższe stężenia 2-MeOE2 wydają się być korzystne z punktu widzenia terapii przeciwnowotworowej w połączeniu z hormonoterapią, ale z pewnością wymaga to dalszych badań. Działanie przeciwnowotworowe 2-MeOE2 może być związane z uszkodzeniem struktury cytoszkieletu i systemu antyoksydacyjnego, głównie poprzez blokowanie układu SOD. Może to skutkować zwiększoną wrażliwością na czynniki utleniające, takie jak związki chromu.  $16\alpha$ -OHE1 nie chronił komórek SKOV-3 przed toksycznym działaniem jonu metaloestrogenu, gdzie zaobserwowałam efekt synergistyczny. Może to sugerować negatywny wpływ tego metabolitu na przeżywalność komórek, w szczególności z powodu zdolności do generowania wolnych rodników tlenowych. Niektóre dane literaturowe wskazują, że  $16\alpha$ -OHE1 uczestniczy w progresji nowotworów, ale właściwości te nie były jeszcze badane w przypadku raka jajnika [81].

W ostatnim etapie moich obserwacji w publikacji **H6** zauważyłam, że preinkubacja komórek raka jajnika z estradiolem pozytywnie wpłynęła na ich przeżywalność. Estrogen pełnił rolę ochronną dla żywotności komórek, przy ekspozycji na Cr(VI). Po wstępnej inkubacji linii komórkowej SKOV-3 z 2-MeOE2 (24 h oraz 7 dni) zaobserwowałam pozytywny efekt dla wszystkich stężeń Cr(VI), z zatem można stwierdzić, że 2-MeOE2 pełni rolę ochronną w indukowanej Cr(VI) toksyczności.

Podsumowując, doświadczenia w ramach publikacji **H6** pozwoliły mi na ustalenie pewnych zależności. Wykazałam, że badane estrogeny można uszeregować według najbardziej ochronnego efektu lub najniższej toksyczności w kolejności: 2-MeOE2 >  $17\beta$ -estradiol >  $16\alpha$ -OHE1. Wcześniejsza preinkubacja (24 h lub 7 dni) linii komórkowej SKOV-3 z estrogenami wywoływała głównie efekt antagonistyczny – ochronny przed toksycznym działaniem Cr(VI).

Korzystne działanie estrogenów w warunkach ekspozycji na Cr(VI) w kontekście ryzyka raka jajnika, wydaje się być bardzo istotne i potrzebne są dalsze badania w tym kierunku.

Proces badawczy w ramach publikacji **H6** był wielowątkowy, a wyniki bardzo mnie zainteresowały. Otrzymałam zależności, które postanowiłam również wyjaśnić w działaniu łącznym estrogenów i drugiego metaloestrogenu - kadmu, obecnego w ekspozycji zawodowej i środowiskowej, co stało się podstawą publikacji **H7** [**Sawicka Ewa, Saczko Jolanta, Kulbacka Julita, Szydelko Martyna, Szymańska Beata, Piwowar Agnieszka: The influence of interaction between cadmium with 17β-estradiol, 2-methoxyestradiol and 16α-hydroxyestrone on viability and p-glycoprotein in ovarian cancer cell line, International Journal of Molecular Sciences, 2022, vol. 23, nr 5, art.2628 [17 s.], DOI:10.3390/ijms23052628**].

Kadm jest wysoce toksycznym metalem, który stanowi istotne zagrożenie dla zdrowia człowieka. Toksyczne metale ciężkie uwolnione do środowiska powodują szereg działań niepożądanych spotęgowanych zdolnością do bioakumulacji tego pierwiastka w organizmach żywych. Związki kadmu wykorzystywane są w wielu gałęziach przemysłu (górnictwo, hutnictwo, galwanizacja) oraz w rolnictwie (nawozy sztuczne np. superfosfaty, są zwykle zanieczyszczone kadmem w ilości od 10 do 100 mg/kg). Kadm jest skutecznie absorbowany w płucach z dymu papierosowego. Jeden papieros może zawierać od 1,5 do 3 µg kadmu [82]. Badania wskazują, że kadm wiąże się z receptorem estrogenowym i aktywuje receptory estrogenowe. Wchodzi także w interakcję z genami regulowanymi przez estrogeny oraz zmienia transkrypcję i tworzenie mRNA genów regulowanych przez estrogeny. Ponadto wpływa na translację i ilość białkowych produktów genów, za co odpowiedzialne są estrogeny oraz powoduje wzrost komórek estrogenozależnych [32]. Kadm wpływa na ekspresję genów i szlaków przekazywania sygnałów w komórce. W domenie wiążącej DNA (DBD - *ang. DNA binding domain*) receptora estrogenowego obecne są tzw. palce cynkowe. Struktura ta stabilizowana jest przez wiązanie koordynacyjne jonu cynku z grupami tiolowymi lub imidazolowymi aminokwasów budujących te struktury. Wyparcie cynku przez kadm powoduje zaburzenie domeny i w konsekwencji utratę zdolności do wiązania białek zawierających palce cynkowe oraz zaburzenie ekspresji genów przez nie regulowanych. Jony kadmu mogą wiązać się także z domeną wiążącą ligand (LBD - *ang. ligand-binding domain*) receptora ERα, blokując przy tym wiązanie się endogennych estrogenów, np. 17β-estradiolu. Kadm jest kancerogenem, który może stymulować wszystkie etapy procesu nowotworowego: inicjację, promocję i progresję. Do mechanizmów indukcji kancerogenezy

przez kadm zaliczane są: generowanie stresu oksydacyjnego, hamowanie mechanizmów naprawy DNA, nieprawidłowa ekspresja genów, indukcja apoptozy, modyfikacje epigenetyczne i wpływ na funkcje supresorów nowotworowych. Dane epidemiologiczne wskazują, że etiologia, patogeneza oraz rozwój raka jajnika są zależne od aktywności estrogenów, a równowaga między estrogenem, a progesteronem jest krytyczna dla powstawania raka tego narządu [83]. Może to sugerować wpływ metaloestrogenów, w tym kadmu, na rozwój raka jajnika i konieczność zbadania takiej zależności. Właściwości kadmu naśladujące działanie estrogenów w interakcji z estrogenami egzo- i endogennymi mogą wskazywać na jego rolę w tej chorobie. Wyniki badań eksperymentalnych pokazują, że w komórkach nowotworowych jajnika występuje wiele szlaków regulowanych przez estrogen, charakterystycznych dla hormonozależnych nowotworów. Danych literaturowych dotyczących wpływu kadmu na patogenezę raka sutka jest wiele, natomiast na raka jajnika bardzo mało. Dotychczas zostały przeprowadzone pojedyncze badania, co również było czynnikiem stymulującym mnie do podjęcia kolejnych badań.

Celem moich badań w publikacji **H7** była ocena roli  $17\beta$ -estradiolu i jego metabolitów: 2-MeOE2 i  $16\alpha$ -OHE1 po ekspozycji na kadm. Zbadałam żywotność linii komórkowej gruczolakoraka jajnika (SKOV-3) w działaniu równoczesnym oraz w modelu preinkubacji estrogenem. Zadałam sobie ponownie pytanie, czy w związku z dualistyczną rolą estrogenów odgrywają one rolę ochronną w narażeniu na kadm, czy też występują niekorzystne interakcje. Dodatkowo na podstawie obliczonego współczynnika Combination Index (CI) określiłam rodzaj interakcji estrogenów z kadmem. W związku z tym, że w podsumowaniu poprzedniej publikacji **H6** wskazałam na potrzebę dalszych badań w celu wyjaśnienia mechanizmów kancerogenezy pod wpływem toksyn środowiskowych i estrogenów to obecnie w ramach publikacji **H7** podjęłam się oceny oporności wielolekowej po ekspozycji na badane związki.

Rak jajnika należy do nowotworów wytwarzających wielolekooporność. Jednym z najlepiej poznanych białek, odpowiedzialnych za usuwanie chemioterapeutyków z komórek jest P-gp. Jest białkiem transbłonowym, należącym do podrodziny B białkowych transporterów wiążących ATP, białek ABC. Kodowana jest przez gen *MDR1*, a jej podstawowa cząsteczka składa się z 1280 aminokwasów i ma masę 170 kDa. Białko to naturalnie występuje w tkankach i organach odpowiedzialnych za detoksykację i sekrecję. Ekspresja P-gp następuje pod wpływem ekspozycji na ksenobiotyk. Nowotwory odporne na chemioterapię charakteryzują się wzmożoną ekspresją tego białka. Oporność wielolekowa (MDR-ang. *multi drug resistance*) na chemioterapię jest główną przyczyną niepowodzeń

leczenia raka jajnika, który wykazuje wtórną oporność wielolekową z udziałem P-gp pod wpływem leczenia cytostatykami [84].

Przystępując do badania w ramach publikacji **H7** dopracowałam z pozostałymi autorami model komórkowy do badania interakcji estrogenów z kadmem. Sugerowałam się wcześniejszą publikacją [H6] w celu doboru dawek związków i schematu badań. Wybrana linia SKOV-3 gruczolakoraka jajnika jest oporna na czynnik martwicy nowotworu (TNF) i kilka leków cytotoksycznych, takich jak toksyna błonicza, cisplatyna i adriamycyna [72]. Komórki te są powszechnie stosowane jako bardzo dobry model do badań nad interakcjami leków. Wzbogaciłam panel badań o immunocytochemiczną metodę oznaczania P-gp dla wszystkich użytych związków zarówno w modelu działania samodzielnego jak i łącznego.

Pierwszym etapem badań była ocena cytotoksyczności estrogenów i kadmu na linii SKOV-3, natomiast w drugim etapie badałam poziom ekspresji P-gp pod wpływem badanych związków, metodą immunocytochemiczną. Niekorzystny wpływ  $17\beta$ -estradiolu (50–200  $\mu$ M) na żywotność komórek był bardzo wyraźny, ale tylko w wysokich dawkach. Z kolei 2-MeOE2 jest uważany za metabolit o działaniu przeciwnowotworowym. W literaturze znalazłam badania prowadzone przez Dinga i in. [85], które wykazały że 2-MeOE2 w połączeniu z karboplatiną znacząco hamował wzrost i indukował apoptozę komórek SKOV-3, wykazując korzystne działanie i uwrażliwiające komórki na cytostatyki. Badania przeprowadzone przez Saczko i in. [73] wykazały również, że modyfikacja terapii fotodynamicznej poprzez dodanie 2-MeOE2 znacznie zwiększa skuteczność reakcji i może eliminować komórki jasnokomórkowego raka jajnika (OvBH-1) przez apoptozę.

Jak wykazałam w moich eksperymentach w ramach publikacji **H7**,  $16\alpha$ -OHE1 obniżał żywotność komórek, szczególnie po 48 godzinach inkubacji. Wpływ  $16\alpha$ -OHE1 był wyraźnie zaznaczony dla wysokich stężeń metabolitu. Istnieją tylko pojedyncze badania dotyczące wpływu  $16\alpha$ -OHE1 na linie komórkowe raka jajnika, wskazujące na antyapoptotyczny i proliferacyjny wpływ  $16\alpha$ -OHE1 (0,01–10 nM) na komórki raka jajnika OVCAR-3. Pojedyncze dane literaturowe dotyczyły wpływu kadmu na raka jajnika [86]. Jako metaloestrogen kadm może oczywiście oddziaływać na procesy zależne od estrogenu, bowiem tkanka jajnika jest bogata w receptory estrogenowe i istnieje uzasadniona obawa, że ten jon metalu może wpływać na procesy nowotworowe. Patogeneza raka jajnika jest nadal niewyjaśniona, dlatego wszelkie badania w tym kierunku są ważne i będą pomocne w wyjaśnieniu patomechanizmu tej choroby.

W toku przeprowadzonych badań wykazałam, że kadm (5, 10 i 50  $\mu$ M po 48 h inkubacji) spowodował znaczne efekty toksyczne na komórki SKOV-3. Cytotoksyczność była zależna od



stężenie Cd na żywotność komórek i obniżała się odpowiednio do: 49%, 17%, 14%. Interakcja  $17\beta$ -estradiolu z Cd wykazała korzystne działanie ochronne na komórki SKOV-3 eksponowane na kadm po 24 godzinach inkubacji. Analiza interakcji przeprowadzona za pomocą programu CompuSyn potwierdza antagonizm tego działania. Niekorzystny synergizm odnotowano przy działaniu łącznym najwyższych badanych stężeń estradiolu ( $200\mu\text{M}$ ) z Cd, zwłaszcza po 24 h inkubacji.

Z powyższych danych można wywnioskować, że wysokie stężenie estradiolu jest toksyczne dla linii komórek nowotworowych, co może być korzystne z punktu widzenia terapii przeciwnowotworowej dawkami  $17\beta$ -estradiolu wyższymi niż fizjologiczne. Z drugiej strony niskie dawki estradiolu działają ochronnie w ekspozycji na ksenobiotyki. Korzystne działanie 2-MeOE2 w interakcji z kadmem zaobserwowano po ekspozycji na wysokie stężenia metaloestrogenu: 10 - 50  $\mu\text{M}$ , co korelowało z wynikami uzyskanymi z programu CompuSyn, wskazując na korzystny antagonizm. Przy niższych stężeniach jonów Cd (0,1 - 5  $\mu\text{M}$ ) występowała synergia na przemian z antagonizmem. Powyższe wyniki sugerują, że niskie, zbliżone do fizjologicznego stężenia 2-MeOE2: 0,001 i 0,1  $\mu\text{M}$ , zwłaszcza przy dłuższej inkubacji, mogą chronić komórki narażone na toksyczne działanie kadmu. Wysokie stężenia tego metabolitu charakteryzują się działaniem antyproliferacyjnym na komórki raka jajnika, co może być korzystne w terapii przeciwnowotworowej. W drugim etapie dokonałam oceny wpływu preinkubacji  $17\beta$ -estradiolem na indukowanie przez kadm uszkodzeń w komórkach SKOV-3 i zaobserwowano wyraźny korzystny efekt 24-godzinnej preinkubacji.  $17\beta$ -estradiol chronił linie komórkową SKOV-3 w całym zakresie stężeń Cd. Siedmiodniowa inkubacja wstępna z 2-MeOE2 dała pozytywne wyniki w całym badanym zakresie stężeń kadmu, a zatem 2-MeOE2 może działać ochronnie na uszkodzenia komórek po ekspozycji na kadm.

Komórki raka jajnika SKOV-3 charakteryzuje nadekspresja P-gp. Linia SKOV-3 eksponowana na estradiol wykazywała zwiększoną ekspresję P-gp. Zatem estradiol w wysokich dawkach ma negatywny wpływ na komórki - nasila procesy zachodzące w komórce nowotworowej i zwiększa jej oporność wielolekową. Efekt niskiego stężenia tego steroidu mógłby zadziałać korzystnie w leczeniu. Podobnie w przypadku Cd, ekspresja P-gp w komórkach wzrasta wraz ze wzrostem jego stężenia. Komórki rakowe reagują na toksyczny kadm poprzez zwiększenie ekspresji P-gp. W przypadku chemioterapii ta odpowiedź obejmowałaby nie tylko kadm, ale także leki przeciwnowotworowe. Tymczasem 2-MeOE2 znacznie obniżył ekspresję P-gp. Efekt ten może być bardzo korzystny w redukcji

wielolekooporności i uwrażliwiania komórek nowotworowych na terapię. Ekspresja P-gp po łącznym zastosowaniu estrogenów i Cd była zróżnicowana.

Podsumowując, badanie interakcji między badanymi przeze mnie estrogenami i kadmem wykazało antagonistyczny wpływ  $17\beta$ -estradiolu na indukowane kadmem uszkodzenie linii SKOV-3. 2-MeOE2 w koekspozycji z Cd wykazał słabsze działanie ochronne niż estradiol - istniały dwa rodzaje interakcji: synergizm toksyczny i korzystny antagonizm w zależności od dawki metabolitu. Ekspozycja na 2-MeOE2 znacząco obniżyła ekspresję P-gp, co potencjalnie może być korzystne w zapobieganiu MDR. Uzyskane wyniki stanowią ciekawy punkt wyjścia do dalszej analizy szlaków zaangażowanych w progresję i śmierć komórek nowotworowych w wyniku stosowanych terapii co będzie tematem moich dalszych badań.

Stale rosnąca zachorowalność na estrogenozależnego raka piersi uzasadnia przeprowadzenie badań roli estrogenów i niektórych ksenoestrogenów w tej chorobie **[publikacja H8]**. Według mojej wiedzy, do tej pory nie przeprowadzono badań nad łącznym działaniem  $17\beta$ -estradiolu, jego metabolitów i związków Cr(VI) na uszkodzenia DNA testem kometowym w raku piersi. Zatem interesującym aspektem dla mnie była ocena żywotności i genotoksyczności  $17\beta$ -E2, 4-OHE2,  $16\alpha$ -OHE1, 2-MeOE2, w samodzielnym i łącznym działaniu z jonami chromu(VI) Model badawczy i schemat doświadczeń w ramach tej publikacji **[H8]** był podobny jak w publikacjach H6 i H7, ale w tym przypadku zastosowałam 2 linie komórkowe estrogenozależnego raka piersi: MCF-7/WT i MDA-MB-175-VII. Ponadto zastosowałam dodatkowo dwie metody czyli test kometowy oraz immunocytochemiczne badanie ekspresji SOD1 **[H8: Sawicka Ewa, Kulbacka Julita, Drąg-Zalesińska Małgorzata, Woźniak Arkadiusz, Piwowar Agnieszka: Effect of interaction between chromium(VI) with  $17\beta$ -estradiol and its metabolites on breast cancer cell lines MCF-7/WT and MDA-MB-175-VII: preliminary study, *Molecules*, 2023, vol. 28, nr 6, art.2752 [25 s.], DOI:10.3390/molecules28062752]**.

Ekspozycja na wysokie stężenia estrogenów i ich metabolitów lub metaloestrogenów może być jednym z kluczowych czynników wpływających na patogenezę i progresję estrogenozależnego gruczolakoraka piersi. Co więcej, ze względu na możliwe generowanie mechanizmu stresu oksydacyjnego wywołanego przez Cr(VI) i właściwości przeciwutleniające przypisywane estrogenom, wydaje się, że można oczekiwać ich działania ochronnego. Estrogeny mogą również działać prooksydacyjnie. W związku z tym problem narażenia łącznego wydaje się być złożony i uzasadnia badania w tym kierunku dlatego kontynuowałam badania na komórkach raka piersi, oczekując interesujących wyników. Wpływ związków na

ekspresję SOD1 oceniano, aby wyjaśnić możliwą rolę stresu oksydacyjnego w ekspozycji na samodzielne związki oraz działanie łączne estrogen-metaloestrogen [87,88].

Pierwszym pytaniem, jakie sobie zadałam, było to, jaki wpływ mają poszczególne związki na żywotność linii komórkowej raka piersi. Tendencja zmian w obu testowanych liniach była podobna. Istotniejszy efekt cytotoksyczny w porównaniu do  $17\beta$ -estradiolu, zaobserwowano dla 2-MeOE2, co jest zgodne z badaniami przeprowadzonymi przez Naira i wsp. [89]. Autorzy wykazali, że np. 2-MeOE2 ( $1,0 \mu\text{M}$ ) hamuje żywotność komórek MCF-7 aż o 85%. Cr(VI) w moich badaniach wykazał silny efekt cytotoksyczny i uszkodzenie MCF-7/WT.

Drugie pytanie dotyczyło wpływu interakcji estrogen-Cr(VI) na żywotność badanych linii. Zaobserwowałam dla  $17\beta$ -estradiolu właściwości protekcyjne w warunkach indukowanej Cr(VI) cytotoksyczności. Oceniając efekt łącznego działania 2-MeOE2 z Cr(VI) zanotowałam obniżoną żywotność MCF-7/WT. W badaniach na linii MDA-MB-175-VII wykazałam ochronny wpływ  $17\beta$ -estradiol na Cr(VI). Kierunek zmian jest odmienny dla działania łącznego 2-MeOE2 z Cr(VI) w porównaniu z  $17\beta$ -estradiolem. Kierunek i dynamika zmian żywotności komórek po ekspozycji na 4-OHE2 i  $16\alpha$ -OHE1 były podobne dla obu linii. Podsumowując, w obu badanych liniach komórkowych efekt ochronny wywoływał głównie  $17\beta$ -estradiol.

Kolejnym pytaniem jakie sobie zadałam dotyczyło wpływu badanych interakcji na uszkodzenia DNA. Oceniałam to testem kometowym klasyfikując uszkodzenia na: nieuszkodzone komórki, uszkodzenia pośrednie oraz apoptozę. Długotrwałe przyjmowanie egzogennych estrogenów jest kluczowym czynnikiem przyczyniającym się do zwiększonego ryzyka raka piersi. Rola metabolitów w indukowaniu tego procesu poprzez mechanizm działania genotoksycznego wciąż nie jest w pełni zrozumiała, stąd moje zainteresowanie tym tematem, jak już wcześniej akcentowałam. Ocena łącznego wpływu  $17\beta$ -estradiolu, jego metabolitów i Cr(VI) w indukowaniu genotoksyczności w komórkach raka piersi była nowatorskim tematem. Cr(VI), jak już wskazano, jest kancerogenem o udowodnionej genotoksyczności, ale wciąż jest badany przez naukowców w różnych aspektach jego wpływu na organizm na poziomie komórkowym.

W ramach publikacji **H8** wykazałam, że Cr(VI) indukował apoptozę i znaczące uszkodzenie linii komórkowej raka piersi MCF-7, podczas gdy efekt działania  $17\beta$ -estradiolu był najslabszy. Oczywiście, zjawisko apoptozy jest bardzo złożonym mechanizmem, w którym różne czynniki i enzymy z grupy kaspaz, m.in. inicjujących i wykonawczych, biorą udział. Dlatego moje badania w przyszłości będą koncentrować się na ocenie wpływu

estrogenów i ksenoestrogenów na proces apoptozy, jej mechanizmów, aktywności enzymów (m. in. kaspaz inicjatorowych oraz wykonawczych, a także kalpain) i innych białek odpowiedzialnych za ten proces na różnych liniach komórkowych. W ramach bieżącej publikacji **H8** oceniono, czy estrogeny z Cr(VI) oddziałują genotoksycznie na komórki linii MCF-7. Chciałabym w tym miejscu wspomnieć, że teoretyczne opracowanie tego problemu zostało już dokonane w publikacjach **H4 i H5**, opisujących genotoksyczność estrogenów [**H4**] oraz związków chromu [**H5**]. W prezentowanych doświadczeniach działanie łączne niskich dawek Cr(VI) i 17 $\beta$ -estradiolu powodowały głównie pośrednie uszkodzenia linii komórkowej, ale proces apoptozy był również widoczny i szczególnie nasilony przy wysokich stężeniach składników mieszaniny tych związków. Jak wynika z danych literaturowych, addukty DNA mogą powstawać po ekspozycji na metabolity steroidów, np. 2-MeOE2 jest inhibitorem tworzenia mikrotubul, indukuje proces aneuploidii i mutacji komórek ssaków [90]. Działanie łączne 2-MeOE2 i Cr(VI), zastosowane w moich eksperymentach, zaowocowało nasileniem apoptozy, a znaczne uszkodzenie DNA przez 2-MeOE2 prawdopodobnie można wytłumaczyć wielokierunkowym mechanizmem działania 2-MeOE2 wskazywanego w powyższych publikacjach **H2** czy **H4**.

Moja praca **H8** miała charakter wielokierunkowy, schemat badań był złożony. Wykonałam bardzo dużą ilość eksperymentów w wielu powtórzeniach. Metodologię badawczą stanowiła również immunocytochemiczna ocena ekspresji SOD1. Ta izoforma miedziowo-cynkowa (Cu/Zn SOD) enzymu, ze względu na swoje właściwości antyoksydacyjne, wykazuje często nadekspresję w nowotworach. Uwzględniając te właściwości enzymu narodził się mój pomysł i realizacja badania. SOD1 ulega nadekspresji w większości złośliwych komórek raka piersi (np. MCF-7). I odwrotnie, jest obniżona w komórkach nienowotworowych, np. linia prawidłowego nabłonka gruczołu sutkowego (MCF-10A) [48]. Moje obserwacje wykazały wyższą ekspresję SOD1 w komórkach MCF-7/WT eksponowanych na 17 $\beta$ -estradiol, a zależności tej nie zauważono dla metabolitów. Interakcje ksenobiotyków zmieniają ekspresję SOD1 w porównaniu z samodzielnym ich działaniem. Najwyższą intensywność zaobserwowałam dla mieszaniny Cr(VI) z 17 $\beta$ -E2 oraz dla efektu łącznego Cr(VI) z 2-MeOE2. Zwiększona aktywność SOD1 w komórkach raka piersi może przyczyniać się do zwiększonej oporności tych komórek na stres oksydacyjny, czyli efekt działania estradiolu i 2-MeOE2 mogę ocenić jako korzystny.

Podsumowując, badanie przeprowadzone na komórkach MCF-7/WT i MDA-MB-175-VII wykazały, że interakcje między Cr(VI) a 17 $\beta$ -estradiolem, 2-MeOE2, 4-OHE2 i 16 $\alpha$  OHE1 mogą zmienić żywotność ocenianych linii raka piersi.

W prezentowanym badaniu wykazałam działanie ochronne  $17\beta$ -estradiolu przeciwko cytotoksyczności indukowanej przez Cr(VI). Kierunek i dynamika zmian żywotności były spójne dla obu estrogenozależnych linii raka piersi. Badania dostarczyły również dowodów wskazujących na potencjalny udział badanych estrogenów i Cr(VI) w uszkodzeniach DNA w estrogenozależnych komórkach raka piersi. Narażenie na działanie cytotoksyczne związków indukowało różną odpowiedź układu antyoksydacyjnego mierzona ekspresją SOD, co można tłumaczyć różnicami w ich akumulacji i biotransformacji w komórkach nowotworowych. W badaniach w ramach publikacji **H8** wykazałam, że interakcje między estrogenami a metaloestrogenami mogą odgrywać rolę w dysfunkcji hormonozależnych komórek raka piersi, co jest ważną obserwacją.

#### **4.4. Podsumowanie**

Podjęłam wskazany temat w ramach mojego osiągnięcia naukowego, bowiem istnieją pojedyncze dane na temat roli estrogenów w ekspozycji na toksyny chemiczne, zwłaszcza metaloestrogeny. Szczególnie interesujące wydawało mi się badanie interakcji związków generujących wolne rodniki. Wyniki badań zgłoszone jako moje osiągnięcie naukowe mają szczególnie istotne znaczenie w aspekcie oceny udziału toksyn środowiskowych w nowotworach gruczołu sutkowego i rakach jajnika, gdzie znaczącą rolę odgrywają: zwiększona generacja wolnych rodników, osłabienie bariery antyoksydacyjnej, czy wzmożona proliferacja. Odpowiadając na postawione sobie pytania dokonałam wyjaśnienia udziału reakcji wolnorodnikowych w aktywności chromu(VI) oraz estradiolu i jego metabolitów oraz zgłębiłam mechanizmy dotyczące udziału stresu oksydacyjnego oraz azotowego w działaniu badanych przeze mnie związków. Oceeniłam w kolejnych publikacjach wpływ interakcji estrogen-metaloestrogen na procesy wolnorodnikowe, ich efekt na enzymatyczną i nieenzymatyczną barierę antyoksydacyjną na modelu komórki. Okazało się, że  $17\beta$ -estradiol pełnił ochronną rolę w peroksydacji lipidów wywołanej przez Cr(VI) w erytrocytach, ale wykazywał interakcję z Cr(VI) w mitochondriach, co częściowo korelowało z generowaniem rodników  $\bullet\text{OH}$  w tej organelli. Oceniając znaczenie biotransformacji  $17\beta$ -estradiolu w mitochondriach i erytrocytach wykazałam, że 4-OHE2 obniża poziom peroksydacji lipidów indukowanej przez związki Cr(VI) w mitochondriach i w erytrocytach, zwiększając aktywność SOD. Natomiast  $16\alpha$ -OHE1 aktywował GST w erytrocytach eksponowanych na Cr(VI). W badaniu stresu azotowego, wykazałam, że po łącznym narażeniu na Cr(VI) i estrogeny, nastąpiło obniżenie wytwarzania NO we krwi.

Cr(VI) hamował stymulujące działanie estradiolu i 4-OHE2 na produkcję tlenu azotu w ludzkiej krwi *in vitro*, działając antagonistycznie do estrogenów. Badania w mitochondriach i erytrocytach, stanowiące moje wcześniejsze doświadczenia, dały podstawę do bardziej zaawansowanych badań na liniach komórkowych

W związku z dużym zainteresowaniem problemem zwiększonej zachorowalności na nowotwory hormonozależne, podjęłam się badania powyższych związków na linii komórkowej raka jajnika-SKOV-3. W toku przeprowadzonych doświadczeń wykazałam ochronny wpływ estrogenów przy ekspozycji na toksyczne działanie chromu(VI), co może mieć znaczenie w kontekście ryzyka rozwoju raka jajnika w narażeniu na ten metaloestrogen. Oceniając rodzaj interakcji zauważyłam, że 17 $\beta$ -estradiol i 16 $\alpha$ -OHE1 wywołały efekt synergistyczny po ekspozycji SKOV-3 na Cr(VI), natomiast dla 2-MeOE2 wykazano antagonistyczne działanie w ekspozycji na Cr(VI). Ochronna rola 2-MeOE2 może być konsekwencją indukowania stresu oksydacyjnego na linii komórek raka i powodowania ich apoptozy. Interesującą obserwacją poczynioną na podstawie przeprowadzonych badań na linii raka jajnika jest możliwość uszeregowania estrogenów według najbardziej ochronnego efektu lub najmniejszej ich toksyczności w następującej kolejności: 2-MeOE2 > 17 $\beta$ -estradiol > 16 $\alpha$ -OHE1. Ponadto wykazałam, że wcześniejsza preinkubacja (24h lub 7 dni) linii SKOV-3 za pomocą estrogenów w większości przypadków wywołuje działanie antagonistyczne-ochronne, przed toksycznym działaniem chromu(VI). Ochronne działanie estrogenów może odgrywać również rolę w patogenezie raka jajnika przy narażeniu środowiskowym na związki kadmu. Jak wynika z badań przeprowadzonych w ramach mojej pracy, estrogeny wykazują pozytywny wpływ na komórki narażone na działanie kadmu, chroniąc je przed cytotoksycznością. Biorąc pod uwagę wpływ preinkubacji estrogenami zauważyłam ciekawą zależność, czyli ochronny efekt 2-MeOE2 na badane komórki, w 7-dniowej preinkubacji. Oceniając wpływ badanych związków na wielolekooporność zauważyłam, że zarówno kadm jak i 17 $\beta$ -estradiol zwiększały ekspresję P-gp w komórkach SKOV-3, co może negatywnie wpływać na leczenie przeciwnowotworowe. Tymczasem 2-MeOE2 znacząco zmniejszył ekspresję P-gp, a zatem metabolit o potencjalnym działaniu antyproliferacyjnym wydaje się działać korzystnie w zapobieganiu MDR.

W badaniach na liniach komórkowych raka piersi stwierdziłam ciekawe zależności, tzn. korzystnie na komórki wpływał 2-MeOE2 oraz 17 $\beta$ -estradiol, natomiast niekorzystnie Cr(VI). W badaniu działania łącznego wykazałam, że zastosowanie 17 $\beta$ -estradiolu redukowało cytotoksyczny efekt wywołany związkami Cr(VI). Podjęłam również próbę oceny właściwości genotoksycznych badanych związków, metodą testu kometowego

i wykazałam znaczące indukowanie uszkodzeń DNA przez Cr(VI), natomiast długotrwała preinkubacja z 17 $\beta$ -estradiolem wpływała korzystnie na komórki MCF-7, chroniąc je przed powstawaniem uszkodzeń DNA indukowanych przez związki chromu(VI). Z kolei w łącznym działaniu związków zaobserwowałam nasiloną apoptozę szczególnie w przypadku MeOE2. Z punktu widzenia terapii przeciwnowotworowej metabolit ten może w wyniku chemioterapii powodować wzrost liczby komórek apoptotycznych, przy jednoczesnym zmniejszeniu liczby komórek nekrotycznych. Jest to zjawisko pożądane podczas chemioterapii, ponieważ ogranicza tworzenie się dużej ilości martwiczej tkanki w miejscu lizy guza, co jest niebezpieczne dla pacjentów. Badane związki indukowały zróżnicowaną reakcję układu antyoksydacyjnego mierzoną ekspresją SOD, co można wytłumaczyć różnicami w ich akumulacji i biotransformacji w komórkach nowotworowych. SOD1 jest potencjalnym celem terapii przeciwnowotworowych, a jego inhibitory mogą znaleźć zastosowanie w terapii przeciwnowotworowej. Moje badania nad ekspresją SOD1 wymagają kontynuacji i oznaczania pozostałych enzymów antyoksydacyjnych. Badania w ramach cyklu publikacji przedłożonych jako osiągnięcie naukowe są wielokierunkowe, starałam się pokazać wiele różnorodnych mechanizmów i efektów oddziaływania interakcji estrogen-ksenoestrogen, co jak wielokrotnie udowodniałam, ma niebagatelne znaczenie w aspekcie patogenezy nowotworów hormonozależnych.

Uzyskane wyniki stanowią ciekawy i ważny punkt wyjścia do dalszych badań w dziedzinie analizy szlaków zaangażowanych w patogenezę obydwu nowotworów – raka piersi i jajnika. Będę rozwijać temat udziału toksyn środowiskowych i ich interakcji z estrogenami metodami *in vitro*, szczególnie w kontekście apoptozy i aktywności enzymów oraz białek mających znaczenie w procesie programowanej śmierci komórki. Ciekawym będzie porównanie wyników uzyskanych w badaniach modelowych z wynikami tych parametrów w materiale biologicznym pochodzącym od osób chorych na raka gruczołu sutkowego i jajnika, co byłoby wartościowe dla oceny ich narażenia na metaloestrogeny i zanieczyszczenia środowiskowe w aspekcie prewencji procesu kancerogenezy, zwłaszcza w grupach ryzyka (np. u kobiet palących bądź narażonych zawodowo na ksenoestrogeny). Będzie to kolejnym celem moich zainteresowań naukowych i będzie miało nie tylko aspekt poznawczy, ale również aplikacyjny dla optymalizacji stosowanych terapii i chemoprewencji.

#### 4.5. Piśmiennictwo

1. Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I., Siegel R.L., Torre L.A., Jemal A.: Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *C. A. Cancer J. Clin.*, 2018, 68: 394–424
2. Didkowska J., Wojciechowska U., Olasek P.: Nowotwory złośliwe w Polsce w 2015 roku. Krajowy Rejestr Nowotworów, Warszawa 2017: 8–13
3. Wojciechowska U., Czaderny K., Ciuba A., Olasek P., Didkowska J.: Nowotwory złośliwe w Polsce w 2016 roku. Krajowy Rejestr Nowotworów, Warszawa 2018
4. Thun MJ, Linet MS, Cerhan JR, et al. Schottenfeld and fraumeni Cancer epidemiology and prevention. 4th ed. New York: Oxford University Press 2018.
5. Rashid S. Cancer and Chemoprevention: An Overview. Singapore: Springer Science+Business Media; 2017
6. Stopińska-Głuszak U., Głuszak O.: Rak gruczołu piersiowego: epidemiologia i patogeneza. *Postępy Nauk Med.*, 2008, 3: 159–164
7. Gray J.M., Rasanayagam S., Engel C., Rizzo J.: State of the evidence 2017: an update on the connection between breast cancer and the environment. *Environ. Health*, 2017, 16: 94-99
8. Hiatt R.A., Brody J.G.: Environmental determinants of breast cancer. *Ann. Rev. Public Health*, 2018, 39: 113–133
9. Tsankof A., Tziomalos K.: Adiponectin: A player in the pathogenesis of hormone-dependent cancers. *Front. Endocrinol.*, 2022, 06:1-5.
10. Śmigiel R., Stembalska A., Stal A., Jonkisz A., Trusewicz A., Dobosz T., Grzebieniak Z., Szaśiadek M.: The microsatelity instability in patients with colon cancer treated in Lower Silesia. *Adv. Clin. Exp. Med.* 2006, 15: 29- 36
11. Harłodzińska A., Bar J.K., Sobańska E., Goluda M.: P53, cerb-2 and p21ras expression in tumor effusion cells of patients with histopathology different ovarian neoplasms. *Anticancer Res.* 1997, 17: 3545-3552
12. Biela A., Pacholska-Bogalska J.: Nowotwory hormonozależne u kobiet. *Nowa Medycyna* 2012, 4: 76-82
13. Kim J.Y., Choi H.G., Lee H.M., Lee G.A., Hwang K.A., Choi K.C.: Effects of bisphenol compounds on the growth and epithelial mesenchymal transition of MCF-7 CV human breast cancer cells. *J. Biomed. Res.*, 2017, 31: 358–369
14. Park S.H., Kim K.Y., An B.S., Choi J.H., Jeung, E.B., Leung, P.C., Choi, K.C. Cell growth of ovarian cancer cells is stimulated by xenoestrogens through an estrogen-dependent pathway, but their stimulation of cell growth appears not to be involved in the activation of the mitogen-activated protein kinases ERK-1 and p38. *J. Reprod. Dev.* 2009, 55: 23–29
15. Martin B.M., Reiter, R., Pham, T., Avellanet, J.C., Lahm, M., Pentecost, E., Pratap, K., Gilmore, B.A., Divekar, S., Dagata, R.S. et al. Estrogen-like activity of metals in MCF-7 breast cancer cells. *Endocrinology* 2003, 144: 2425–2436.
16. Hsu Y.L., Hung J.Y., Tsai E.M., Wu C.Y., Ho Y.W., Jian S.F., Yen M.C., Chang W.A., Hou M.F., Kuo P.L.: Benzyl butyl phthalate increases the chemoresistance to doxorubicin/cyclophosphamide by increasing breast cancer-associated dendritic cell-derived CXCL1/GRO $\alpha$  and S100A8/A9. *Oncol. Rep.*, 2015, 34: 2889–2900
17. Ionescu J.G., Novotny J., Stejskal V., Lätsch A., Blaurock-Busch E., Eisenmann-Klein M.: Increased levels of transition metals in breast cancer tissue. *Neuro. Endocrinol. Lett.*, 2006, 27: 36–39



18. Golden R., Gandy J., Vollmer G.: A review of the endocrine activity of parabens and implications for potential risks to human health. *Crit. Rev. Toxicol.*, 2005; 35: 435–458
19. Goodson W.H., Luciani M.G., Sayeed S.A., Jaffee I.M., Moore D.H.2nd, Dairkee S.H.: Activation of the mTOR pathway by low levels of xenoestrogens in breast epithelial cells from high-risk women. *Carcinogenesis*, 2011, 32: 1724–1733
20. Marino M., Pellegrini M., La Rosa P., Acconcia F.: Susceptibility of estrogen receptor rapid responses to xenoestrogens: Physiological outcomes. *Steroids*, 2012, 77 (10): 910-917
21. Osborne G., Rudel R., Schwarzman M.: Evaluating chemical effects on mammary gland development: A critical need in disease prevention. *Reprod. Toxicol.*, 2015, 54: 148–155
22. Rodgers K.M., Udesky J.O., Rudel R.A., Brody J.G.: Environmental chemicals and breast cancer: An updated review of epidemiological literature informed by biological mechanisms. *Environ. Res.*, 2018, 160: 152–182
23. Paulose T., Speroni L., Sonnenschein C., Soto A.M.: Estrogens in the wrong place at the wrong time: fetal BPA exposure and mammary cancer. *Reprod. Toxicol.*, 2015, 54: 58–65
24. Gao H., Yang B.J., Li N., Feng L.M., Shi X.Y., Zhao W.H., Liu S.J.: Bisphenol A and hormone-associated cancers: Current progress and perspectives. *Medicine*, 2015; 94: e211
25. Cyran M.: Wpływ środowiskowego narażenia na rtęć na funkcjonowanie organizmu człowieka. *Medycyna Środowiskowa* 2013, 13: 55–58
26. Piontek M., Fedyczak Z., Łuszczynska K., Lechów H.: Toksyczność miedzi, cynku oraz kadmu, rtęci i ołowiu dla człowieka, kręgowców i organizmów wodnych. *Uniwersytet Zielonogórski, Zeszyty Naukowe. Inżynieria Środowiska* 2014, 155 (35): 70–83
27. Paterni I., Granchi C., Minutolo F.: Risks and benefits related to alimentary exposure to xenoestrogens. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2017, 57(16): 3384–3404
28. Byrne C, Divekar SD, Storchan GB, Parodi DA, Martin MB. Metals and breast cancer. *J Mammary Gland Biol Neoplasia.* 2013,18:63–73
29. Acconcia F., Fiocchetti M., Marino M.: Xenoestrogen regulation of ER $\alpha$ /ER $\beta$  balance in hormone-associated cancers. *Mol Cell Endocrinol.* 2017, Dec 5, 457: 3–12
30. Akesson A. Current status of cadmium as an environmental health problem. *Toxicol Appl Pharmacol* 2009, 238: 201-208
31. Lubovac-Pilav Z, Borràs DM, Ponce E, Louie MC. Using expression profiling to understand the effects of chronic cadmium exposure on MCF-7 breast cancer cells. *Plos One* 2013, 8(12): 1-14
32. Strumylaite L, Bogusevicius A, Abdrachmanovas O, et al. Cadmium concentration in biological media of breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* 2011, 125: 511-517
33. Samavat H., Kurzer M.S.: Estrogen metabolism and breast cancer. *Cancer Lett.*, 2015, 356: 231–24
34. Russo J., Russo I.H.: The role of estrogen in the initiation of breast cancer. *J. Steroid. Biochem. Mol. Biol.*, 2006, 102: 89–96
35. Chang Y.W., Singh K.P.: Long-term exposure to estrogen enhances chemotherapeutic efficacy potentially through epigenetic mechanism in human breast cancer cells. *PLoS One*, 2017, 12: e0174227
36. Fuhrman B.J., Schairer C., Gail M.H., Boyd-Morin J., Xu X., Sue L.Y., Buys S.S., Isaacs C., Keefer L.K., Veenstra T.D., Berg C.D., Hoover R.N., Ziegler R.G.: Estrogen metabolism and risk of breast cancer in postmenstrual women. *J. Natl. Cancer Inst.*, 2012, 104: 326–339
37. Vrtačnik P., Ostanek B., Mencej-Bedrač S., Marc J.: The many faces of estrogen signaling. *Biochem. Med.*, 2014, 24: 329–342
38. Zielniok K., Gajewska M., Motyl T.: Molekularne aspekty działania 17 $\beta$ -estradiolu i progesteronu w komórkowych szlakach sygnałowych. *Postępy Hig. Med. Dośw.*, 2014, 68: 777–792

39. Paruthiyil S., Parmar H., Kerekatte V., Cunha G.R., Firestone G.L., Leitman D.C.: Estrogen receptor  $\beta$  inhibits human breast cancer cell proliferation and tumor formation by causing a G2 cell cycle arrest. *Cancer Res.*, 2004, 64: 423–428
40. Świtalska M., Strzdała L.: Niegenomowe działanie estrogenów. *Postępy Hig. Med. Dośw.*, 2007, 61: 541–547
41. Jomova K., Valko M.: Advances in metal-induced oxidative stress and human disease. *Toxicology* 2011, 283: 65-87.
42. Kalahasthi R.B., Raghavendra Rao R.H., Krishna M.R.B., Kumar M.K.: Effect of chromium(VI) on the status of plasma lipid peroxidation and erythrocyte antioxidant enzymes in chromium plating workers. *Chem. Biol. Interact.* 2006, 164, 192-199
43. Gomez-Zubeldia M.A., Corrales S.: Influence of Estradiol and Gestagens on Oxidative Stress in the Rat Uterus. *Gynecologic Oncology* 2002, 86, 250–258 doi:10.1006/gyno.2002.6753
44. Mueck A.O., Seeger H.: Smoking, estradiol metabolism and hormone replacement therapy. *Curr. Med Chem Cardiovasc Hematol Agents* 2005 Jan;3(1):45-54. doi: 10.2174/1568016052773270.
45. Długosz A., Roszkowska A., Zimmer M.: Oestradiol Protects Against the Harmful Effects of Fluoride More by Increasing Thiol Group Levels than Scavenging Hydroxyl Radicals. *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.* 2009, 105, 366 -373
46. Asatiani N., Sapojnikova N., Abuladze M., Kartvelishvili T., Kulikova N., Kiziria E., Namchevadze N., Holman H.Y.: J Effects of Cr(VI) long-term and low-dose action on mammalian antioxidant enzymes (an in vitro study). 2004, 98(3):490-6. doi: 10.1016/j.jinorgbio.2003.12.014
47. Pechova A., Pavlata L.: Chromium as an essential nutrient: A review. *Veterinari Medicina* 2007, 52(1): 1–18
48. Craig JIO, Haynes AP, McClelland DBL, Ludlam CA. Blood disorders. in Davidson's principles and practice of medicine. Haslet C, Chilver ER, Boon NA, Colledge NR EDS., p. 889–956, Churchill Livingstone, New York 2002
49. Machiedo G.W., Zaets S., Berezina T., Xu D.Z., Spolarics Z., Deitch E.A.: Red Blood Cell Damage after Trauma-Hemorrhage Is Modulated by Gender. *J. Trauma* 2004, 56, 837
50. Felty Q., Roy D.: Estrogen, mitochondria, and growth of cancer and non-cancer cells *J. Carcinog.* 2005, 4, 1
51. Fuhrman B.J., Schairer C., Gail M.H., Boyd-Morin J., Xu X., Sue L.Y., Buys S.S., Isaacs C., Keefer L.K., Veenstra T.D., Berg C.D., Hoover R.N., Ziegler R.G.: Estrogen metabolism and risk of breast cancer in postmenopausal women. *J. Natl. Cancer Inst.*, 2012, 104: 326–339
52. Santen R.J., Yue W., Wang J.P.: Estrogen metabolites and breast cancer. *Steroids*, 2015, 99: 61–66
53. Tripathi K., Mani C., Somasagara R.R., Clark D.W., Ananthapur V., Vinaya K., Palle K.: Detection and evaluation of estrogen DNA-adducts and their carcinogenic effects in cultured human cells using biotinylated estradiol. *Mol. Carcinog.*, 2017, 56: 1010–1020
54. Długosz A, Rembacz KP, Pruss A, Durlak M, Lembas-Bogaczyk J. Influence of chromium on the natural antioxidant barrier. *Pol J Environ Stud.* 2012, 21:331–339
55. Tang M, Abplanalp W, Ayres S, Subbiah MT. Superior and distinct antioxidant effects of selected estrogen metabolites on lipid peroxidation. *Metab Clin Exp.* 1996, 45:411–417
56. Hampton M.B., Kettle A.J., Winterbourn C.C.: Inside the Neutrophil Phagosome: Oxidants, Myeloperoxidase, and Bacterial Killing. *Blood* 1998, 92, 3007
57. Kim K.H., Young B.D., Bender J.R.: Endothelial estrogen receptor isoforms and cardiovascular disease. *Mol. Cell. Endocrinol.* 2014, 389, 65

58. Vandana S., Ram S., Ilavazhagan M., Kumar G.D., Banerjee P.K.: Comparative cytoprotective activity of vitamin C, E and beta-carotene against chromium induced oxidative stress in murine macrophages. *Biomed. Pharmacother.* 2006, 60, 71
59. Soudani N., Sefi M., Bouaziz H., Chtourou Y., Boudawara T., Zeghal N.: Nephrotoxicity induced by chromium (VI) in adult rats and their progeny. *Hum. Exp. Toxicol.* 2011, 30, 1233
60. Duran M.G., Gilvez G.G., de Frutos T., Díaz, Recasens J., Casado S. et al.: Beta-Estradiol-stimulated nitric oxide production by neutrophils: effect on platelet activation. *Obstet. Gynecol.* 2000, 95, 284
61. Singh S.: Zinc oxide nanoparticles impacts: cytotoxicity, genotoxicity, developmental toxicity, and neurotoxicity. *Toxicol. Mech. Methods*, 2019, 29: 300–311
62. Nohmi T.: Thresholds of genotoxic and non-genotoxic carcinogens. *Toxicol. Res.*, 2018, 34: 281–290
63. Tripathi K., Mani C., Somasagara R.R., Clark D.W., Ananthapur V., Vinaya K., Palle K.: Detection and evaluation of estrogen DNA-adducts and their carcinogenic effects in cultured human cells using biotinylated estradiol. *Mol. Carcinog.*, 2017, 56: 1010–1020
64. Gray J.M., Rasanayagam S., Engel C., Rizzo J.: State of the evidence 2017: an update on the connection between breast cancer and the environment. *Environ. Health*, 2017, 16: 94
65. Iso T., Watanabe T., Iwamoto T., Shimamoto A., Furuichi Y.: DNA damage caused by bisphenol A and estradiol through estrogenic activity. *Biol. Pharm. Bull.*, 2006, 29: 206–210
66. Kong L.Y., Szaniszló P., Albrecht T., Liehr J.G.: Frequency and molecular analysis of hprt mutations induced by estradiol in Chinese hamster V79 cells. *Int. J. Oncol.*, 2000, 17: 1141–1149
67. Yared E., McMillan T.J., Martin F.L.: Genotoxic effects of oestrogens in breast cells detected by the micronucleus assay and the Comet assay. *Mutagenesis*, 2002, 17: 345–352
68. Tsutsui T., Tamura Y., Yagi E., Barrett J.C.: Involvement of genotoxic effects initiation of estrogens-induced cellular transformation: studies using Syrian hamster embryo cells treated with 17 $\beta$ -estradiol and eight of its metabolites. *Int. J. Cancer*, 2000, 86: 8–14
69. Chen ZH., Na H.K., Hurh Y.J., Surh Y.J.: 4-hydroxyestradiol induces oxidative stress and apoptosis in human mammary epithelial cells: Possible protection by NF- $\kappa$ B and ERK/MAPK. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 2005, 208: 46–56
70. Fortner R.T., Oh H., Daugherty S.E., Xu X., Hankinson S.E., Ziegler R.G., Eliassen A.H.: Analgesic use and patterns of estrogen metabolism in premenopausal women. *Horm. Cancer*, 2014, 5: 104–112
71. Batsi C., Markopolou S., Kontargiris E., Charalambous C., Thomas C., Christoforidis S., Kanavaros P., Constantinou A.I., Marcu K.B., Kolettas E.: Bcl-2 blocks 2-methoxyestradiol induced leukemia cell apoptosis by a p27 Kip1-dependent G1/S cell cycle arrest in conjunction with NF- $\kappa$ B activation. *Biochem. Pharmacol.*, 2009, 78: 33–44
72. Khoei S., Delfan S., Neshasteh-Riz A., Mahdavi S.R.: Evaluation of the combined effect of 2ME2 and <sup>60</sup>Co on the inducement of DNA damage by IUdR in a spheroid model of the U87MG glioblastoma cancer cell line using alkaline comet assay. *Cell J.*, 2011, 13: 83–90
73. Sączko J., Choromańska A., Rembiałkowska N., Dubińska-Magiera M., Bednarz-Misa I., Bar J., Marcinkowska A., Kulbacka J.: Oxidative modification induced by photodynamic therapy with Photofrin III and 2-methoxyestradiol in human ovarian clear carcinoma (OvBH- 1) and human breast adenocarcinoma (MCF-7) cells. *Biomed. Pharmacother.*, 2015, 71: 30–36
74. Górska M., Kuban-Jankowska A., Zmijewski M., Marino Gammazza A., Cappello F., Wnuk M., Gorzynik M., Rzeszutek I., Dąca A., Lewinska A., Wozniak M.: DNA strand breaks induced by nuclear hijacking of neuronal NOS as an anti-cancer effect of 2- methoxyestradiol. *Oncotarget*, 2015, 6: 15449–15463

75. Stetkiewicz T., Stachowiak G., Pakalski A., Makuła A., Surkont G., Pertyński T.: Kontrowersje wokół antyoksydacyjnego działania estrogenów. *Prz. Menopauz.*, 2006, 6: 343–346
76. Chen QY, Murphy A, Sun H, Costa M. Molecular and epigenetic mechanisms of Cr(VI)-induced carcinogenesis. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2019, 377: 114636. doi: 10.1016/j.taap.2019.114636
77. Toxicological profile for Chromium. Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR). U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service. Atlanta 2012.
78. Qin Q, Xie H, Wise SS, Browning CL, Thompson KN, Holmes AL, et al. Homologous Recombination Repair Signaling in Chemical Carcinogenesis: Prolonged Particulate Hexavalent Chromium Exposure Suppresses the Rad51 Response in Human Lung Cells. *Toxicol Sci.* 2014, 142(1): 117–25. doi: 10.1093/toxsci/kfu175
79. Cavallo D, Ursini CL, Fresegna AM, Ciervo A, Maiello R, Rondinone B, et al. Direct-oxidative DNA damage and apoptosis induction in different human respiratory cells exposed to low concentrations of sodium chromate. *J Appl Toxicol.* 2010, 30(3): 218–225. doi: 10.1002/jat.1487
80. Mungenast, F.; Thalhammer, T. Estrogen biosynthesis and action in ovarian cancer. *Front. Endocrinol.* 2014, 5:192-199.
81. Deng, Y.; Wang, M.; Tian, T.; Lin, S.; Xu, P.; Zhou, L.; Dai, C.; Hao, Q.; Wu, Y.; Zhai, Z.; et al. The Effect of Hexavalent Chromium on the Incidence and Mortality of Human Cancers: A Meta-Analysis Based on Published Epidemiological Cohort Studies. *Front. Oncol.* 2019, 9: 24-29.
82. Pelit F., Demirdöğen R., Henden E.: Investigation of heavy metal content of Turkish tobacco; leaves, cigarette butt, ash, and smoke. *Environ. Monit. Assess.*, 2013, 185, 9471–9479.
83. Mungenast F., Thalhammer T.: Estrogen biosynthesis and action in ovarian cancer. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*, 2014, 5: 192-198.
84. Wang, Y.; Chen, G.; Dai, F.; Zhang, L.; Yuan, M.; Yang, D.; Liu, S.; Cheng, Y. miR-21 Induces Chemoresistance in Ovarian Cancer Cells via Mediating the Expression and Interaction of CD44v6 and P-gp. *Onco Targets Ther.* 2021, 14: 325–336.
85. Ding, L.; Wang, X.-Q.; Zhang, J.; Mu, Z.-L.; Zhou, X.-X.; Liu, P.-S. Underlying mechanism of 2-methoxyestradiol induced apoptosis and growth arrest in SKOV3 human ovarian cancer cells. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2015, 19: 2084–2090
86. Seeger, H.; Wallwiener, D.; Kraemer, E.; Mueck, A.O. Estradiol metabolites are potent mitogenic substances for human ovarian cancer cells. *Eur. J. Gynaecol. Oncol.* 2005, 26: 383–385
87. Song, R.X.; Mor, G.; Naftolin, F.; McPherson, R.A.; Song, J.; Zhang, Z.; Yue, W.; Wang, J.; Santen, R.J. Effect of long-term estrogen deprivation on apoptotic responses of breast cancer cells to 17-estradiol. *J. Natl. Cancer Inst.* 2001, 93: 1714–1723
88. Paithankara, J.G.; Shiwangi, S.S.; Anurag, D.; Debapratim, S.; Chowdhurib, K. Heavy metal associated health hazards: An inter-play of oxidative stress and signal transduction. *Chemosphere* 2021, 262, 128350
89. Nair, S.K.; Verma, A.; Thomas, T.; Chou, T.; Gallo, M.A.; Shirahata, A.; Thomas, T. Synergistic apoptosis of MCF-7 breast cancer cells by 2-methoxyestradiol and bis(ethyl)nor-spermine. *Cancer Lett.* 2007, 250:311–322
90. Liehr, J.G. Role of DNA Adducts in Hormonal Carcinogenesis. *Regul. Toxicol. Pharmacol.* 2000, 32: 276–282

#### 4.6 . Podsumowanie dorobku naukowego na podstawie analizy bibliometrycznej przygotowanej przez Bibliotekę Główną Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu

Mój dorobek naukowy na dzień 28.08.2023r. obejmuje **57 publikacji**, w tym **40 pełnotekstowych prac oryginalnych** oraz **17 poglądowych**

	Przed uzyskaniem stopnia doktora	Po uzyskaniu stopnia doktora	Łącznie
Publikacje w czasopismach posiadających IF	-	34	34
Publikacje w czasopismach bez IF	4	19	23
Całkowita liczba publikacji	4	53	57
Całkowita liczba publikacji jako pierwszy autor jako drugi autor	1 3	25 15	26 18
Sumaryczny IF zgodnie z rokiem opublikowania	-	55,944	55,944
Sumaryczna liczba punktów MNiSW oraz MNE	14	2053	2067
Liczba cytowań publikacji z wyłączeniem autocytowań		185	185
Indeks Hirscha	-	10	10
Udział w konferencjach krajowych	8	46	54
Udział w konferencjach międzynarodowych	5	10	15

## 5 Informacja o wykazywaniu się istotną aktywnością realizowaną w więcej niż jednej uczelni, instytucji naukowej lub instytucji kultury, w szczególności zagranicznej wraz z omówieniem całego dorobku z okresu całej kariery zawodowej

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

Od momentu zatrudnienia na stanowisku asystenta w Katedrze i Zakładzie Toksykologii uczestniczyłam w wielu pracach badawczych powierzonych mi przez ówczesnego kierownika Katedry, Pana **prof. dr hab. Kazimierza Jacyszyna**, a od roku 1995 pod kierunkiem kierownika Katedry i Zakładu Toksykologii Pani **prof. dr hab. Anny Długosz**, która była również promotorem mojej pracy doktorskiej.

Tematy, którymi się zajmowałam dotyczyły głównie:

1. Badania chemoprotekcyjnych właściwości koenzymu Q10 w warunkach stresu oksydacyjnego u pacjentów po przeszczepie nerek, a także u pracowników zatrudnionych przy produkcji substancji żywnościowych i ksantogenu, narażonych zawodowo na: styren, toluen, p-ksylen, glikol etylenowy i ich mieszaniny.
2. Wpływu narażenia zawodowego na mieszaniny ksenobiotyków na gospodarkę lipidową oraz peroksydację lipidów u osób zatrudnionych w przemyśle
3. Oceny nefrotoksyczności antybiotyków i cytostatyków u pacjentów dializowanych oraz po przeszczepie nerek.

Tematy powyższe realizowałam m.in. we współpracy z **prof. dr hab. Jakubem Kuźniarem** z Katedry i Kliniki Nefrologii i Medycyny Transplantacyjnej ówczesnej Akademii Medycznej we Wrocławiu; z Dolnośląskim Szpitalem Specjalistycznym, Oddziałem Ostrych Zatrucí we Wrocławiu; z przemysłem – przedsiębiorstwo „Polifarb” Wrocław SA oraz z „FOSROCKSANT”E sp. z o.o. w Trzebczu (Polkowice).

Uzyskane w trakcie badań wyniki były opublikowane w **3 publikacjach oryginalnych**:

- *Długosz Anna, Sawicka Ewa: The chemoprotective effect of coenzyme Q on lipids in the paint and lacquer industry workers, International Journal of Occupational Medicine and Environmental Health, 1998, vol. 11, nr 2, s. 153-163*
- *Sawicka Ewa, Lembas-Bogaczyk Jadwiga, Kuźniar Jakub, Długosz Anna: Enzymuria in antibiotic therapy of acute infections, Roczniki Akademii Medycznej*

w Białymstoku, *Annales Academiae Medicae Bialostocensis*, 1999, vol. 44, s. 111-118.

- *Długosz Anna, Sawicka Ewa: Badanie peroksydacji lipidów i wskaźników aterogenności u pracowników narażonych na mieszaniny ksenobiotyków przy produkcji substancji żywnościowych i ksantogenu, Bromatologia i Chemia Toksykologiczna*, 2001, vol. 34, nr 4, s. 297-303

oraz zaprezentowane w ramach **13 konferencji i zjazdów** międzynarodowych i krajowych, m.in.:

- *European Renal Association, European Dialysis and Transplant Association Annual Congress; First Combined Congress with European Kidney Research Association. Nice (France), 17-20 September 2000 (K.6.)*
- *International Congress of Toxicology - ICT VIII. Paris, 5-9 July 1998 (K.7.)*
- *XXXVI European Congress of Toxicology - EUROTOX'97 "Diversification in toxicology: man and environment". Aarhus (Denmark), June 25-28, 1997 (K.8.)*
- *EDTA-ERA 31st Annual Congress. Vienna, Austria, 3-6 July 1994 (K.11.)*
- *Second Conference of the International Coenzyme Q10 Association. Frankfurt (Germany), December 1-3, 2000 (K.65.)*
- *VI Zjazd Naukowy Polskiego Towarzystwa Toksykologicznego "Toksykologia a zagrożenia cywilizacyjne". Nałęczów, 9-11 września 1996 (K.9.)*
- *Zjazd Naukowy Polskiego Towarzystwa Toksykologicznego "Toksykologia w służbie społeczeństwa". Kraków, 13-15 września 1993 (K.12)*
- *VII Naukowy Zjazd Polskiego Towarzystwa Toksykologicznego. Międzyzdroje, 31. maja - 02. czerwca 1999 (K.67.)*
- *VII Konferencja Naukowa "Skutki zdrowotne skażenia środowiskowego" - XXV-lecie Polskiego Towarzystwa Toksykologicznego. Augustów, 22-25 czerwiec 2003 (K.64.)*

(szczegółowy wykaz konferencji znajduje się w załączniku nr 4.)

Moje szczególne zainteresowanie w tym czasie dotyczyło badań związanych z właściwościami koenzymu Q10, jednym z wielu endogennych antyoksydantów, jednak jego rola w metabolizmie ksenobiotyków wydaje się znacząca, albowiem detoksykacja zachodząca w drugiej fazie biotransformacji wymaga zwykle aktywacji enzymów z udziałem wysokoenergetycznych związków typu ATP, których wytwarzanie odbywa się w łańcuchu

mitochondrialnym przy udziale właśnie koenzymu Q10. Dzięki współpracy z producentem koenzymu Q10, duńską firmą farmaceutyczną JEMO PHARM mogłam przeprowadzić badania u pacjentów po przeszczepie nerek leczonych cyklosporyną oraz u pracowników narażonych zawodowo na rozpuszczalniki. Pacjentów suplementowano koenzymem Q10 oraz oceniono skuteczność jego antyoksydacyjnego działania. Głównymi wskaźnikami pomiaru stresu oksydacyjnego był stopień peroksydacji lipidów mierzony poziomem dialdehydu malonowego i 4-hydroksynonenalu, a także aktywnością dysmutazy ponadtlenkowej i peroksydazy glutationowej we krwi pacjentów. W ramach prac przygotowawczych do doktoratu opublikowałam również pracę przeglądową:

- *Długosz Anna, Sawicka Ewa: Środki chemoprotekcyjne w toksykologii i terapii, Farmacja Polska, 1997, vol. 53, nr 9, s. 393-398.*

Wyniki uzyskane z badań nad koenzymem Q10 stały się podstawą mojej **rozprawy doktorskiej** zatytułowanej **”Badanie stresu oksydacyjnego i ochronnej roli koenzymu Q10 w narażeniu na wybrane ksenobiotyki”**, której promotorem była Pani **prof. dr hab. Anna Długosz**. Celem pracy była ocena stresu oksydacyjnego u pracowników w wybranych rodzajach narażenia zawodowego, szczególnie na rozpuszczalniki i ich mieszaniny, a także u pacjentów po przeszczepie nerek leczonych cyklosporyną i ocena skuteczności działania koenzymu Q10. Moja praca doktorska uzyskała wyróżnienie, a obrona odbyła się na ówczesnej Akademii Medycznej we Wrocławiu, na Wydziale Farmaceutycznym dn. 30.06.2003r. Wyniki uzyskane w pracy były prezentowane na konferencjach oraz opublikowane w prestiżowym czasopiśmie z IF -Toxicology in Vitro 2005.

Okres zatrudnienia w Katedrze i Zakładzie Toksykologii UMW oraz przebieg mojego rozwoju naukowego odbywał nieprzerwanie, z wyjątkiem urlopu macierzyńskiego (25.10.1992r. - 24.05.1993r.) oraz drugiego urlopu macierzyńskiego łącznie z urlopem wychowawczym (04.12.1997r. – 30.09.2001r.)

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

Po obronie doktoratu realizowałam tematy badawcze, zarówno we współpracy z Katedrami wewnątrz naszej Akademii Medycznej jak i z jednostkami zewnętrznymi. Poza badaniami interakcji estrogenów i ksenoestrogenów, stanowiącymi cykl publikacji,



przedłożony jako moje osiągnięcie naukowe, szczególne miejsce w mojej pracy naukowej zajmował **problem chemoprewencji**. Stanowił on kontynuację badań przeprowadzonych do pracy doktorskiej. Zainteresowanie tym tematem związane było ze wzrastającą zachorowalnością na nowotwory, obserwowaną w populacji polskiej i na świecie. Zdaniem toksykologów nawet 80% chorób nowotworowych może być wywołana czynnikami środowiskowymi. Chemoprewencja to stosowanie naturalnych lub syntetycznych substancji w celu zahamowania, odwrócenia lub opóźnienia procesu kancerogenezy. W przeciwieństwie do chemioterapii, chemoprewencja ingeruje we wczesne etapy procesu nowotworzenia – przede wszystkim hamuje inicjację i progresję. Coraz więcej wiemy o mechanizmach chemicznej kancerogenezy, o jej wieloetapowości, udziale promotorów i znaczeniu reakcji wolnorodnikowych. Z klinicznego punktu widzenia istotne jest minimalizowanie niepożądanych skutków działania czynników wywołujących kancerogenezę i tu jest miejsce na chemoprewencję. Nadmierny stres oksydacyjny wymaga stosowania antyoksydantów, które będą chroniły komórki przed uszkodzeniami wolnorodnikowymi. W związku z tym badałam związki o działaniu chemoprewencyjnym: koenzym Q10 oraz bajkalinę. Celem badań była ocena efektywności koenzymu Q10, opracowanego przez duńskiego producenta z użyciem najnowszych technologii (dokładny opis współpracy w punkcie 5.2.1), w warunkach narażenia na leki cytotoksyczne czy chemiczne kancerogeny. Natomiast bajkalina, flawonoid występujący w korzeniu chińskiej rośliny leczniczej Tarczycy Bajkalskiej (*Scutellaria Baicalensis*) posiada szereg właściwości m.in. przeciwzapalnych, przeciwwirusowych czy antyoksydacyjnych. Badałam m.in. efekt bajkaliny w hamowaniu peroksydacji lipidowej indukowanej jonami chromu porównując jej działanie z koenzymem Q10. Efekt antyoksydacyjny tych związków badałam na modelu *in vitro*, przy ekspozycji na styren, glikol etylenowy, związki chromu, ale także cisplatynę czy pochodne pirydopirazolopirymidyny. W efekcie moich prac naukowych, związanych z chemoprewencją, powstało wiele publikacji, a najważniejsze z nich są przedstawione w poniższym rozdziale 5.2.1.

Drugim kierunkiem mojej pracy naukowej było poszukiwanie i badanie przydatności nowych markerów dla lepszej **diagnostyki raka pęcherza** u pacjentów chorych na ten nowotwór. Badania były prowadzone we współpracy z Kliniką Urologii i Onkologii Urologicznej. Rak pęcherza moczowego (BC) jest jednym z najczęściej diagnozowanych nowotworów wśród osób w wieku powyżej 65 lat i czwartym najczęściej występujący rodzajem raka u mężczyzn. Niestety, liczba nowych przypadków wciąż rośnie, zwłaszcza w krajach rozwiniętych co sprawia że jest to choroba cywilizacyjna. Oszacowano, że 550 000

osób zdiagnozowano BC w 2018 roku Patogeneza BC jest nadal nie w pełni wyjaśniona, ale niektóre doniesienia naukowe wskazują na udział ROS w powstawaniu, rozwoju i progresji tego nowotworu. Rak pęcherza moczowego jest nowotworem, w którego powstawaniu największą rolę przypisuje się wieloletniemu narażeniu na liczne środowiskowe i zawodowe czynniki ryzyka, m.in.: palenie tytoniu i ekspozycja na substancje chemiczne związane z wykonywanym zawodem.

Stąd też moje zainteresowanie tym tematem, szczególnie w kontekście stresu oksydacyjnego. Znaczenie ma osobniczo zmienna podatność na aktywność powyższych związków (typ acetylacji). Kancerogeny po aktywacji metabolicznej podlegają intensywnej dezaktywacji przy udziale enzymów należących do S-transferaz glutationowych. Dlatego m.in. oznaczałam aktywność najważniejszego z enzymów - GST oraz izoenzymu GST alfa, ale także inne enzymy antyoksydacyjne: SOD i GPx oraz parametry peroksydacji lipidów. Publikacje z tego obszaru mojej pracy naukowej znajdują się w rozdziale 5.2.1.

Pełna lista publikacji, monografii oraz doniesień konferencyjnych wchodzących w skład mojego dorobku naukowego przed i po uzyskaniu stopnia doktora nauk farmaceutycznych zawarta jest w załączniku nr 4.

Poniżej przedstawiam moje główne osiągnięcia badawcze wraz z publikacjami.

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

#### **Współpraca międzynarodowa**

**WSPÓLPRACA Z PRODUCENTAMI KOENZYMU Q10, DUŃSKĄ FIRMA FARMACEUTYCZNĄ JEMO-PHARM ORAZ ZE SŁOWEŃSKĄ FIRMA FARMACEUTYCZNĄ FARMICOM, LJUBLJANA, SLOVENIA.**

W ramach tej współpracy z dyrektorem firmy JEMO-PHARM, Panem Ejvind Jersie Pedersenem otrzymywałam koenzymQ10 do moich badań *in vivo* oraz *in vitro*, a także opracowywałam materiały dla pacjentów i lekarzy w ramach szkoleń na konferencjach krajowych oraz międzynarodowych. Dokonywałam badania parametrów stresu oksydacyjnego u pacjentów po przeszczepie nerek suplementowanych za pomocą koenzymu Q10. Kierunkiem moich badań były również doświadczenia *in vitro* z koenzymem Q10 otrzymanym od producentów. Współpraca polegała również na konsultacjach merytorycznych z działem naukowym wymienionych firm i była możliwa dzięki Przedsiębiorstwu „Heda” w Sulejówku,

kierowanym przez Pana Tadeusza Kaczmarczyka oraz Arkadiusza Ivanoskiego, przedstawicieli JEMO-PHARM, a w późniejszym okresie (od 2012r.) firmy farmaceutycznej FARMICONU, Lubljana, Słowenia. Współpraca zaowocowała następującymi publikacjami:

- *Długosz Anna, Sawicka Ewa, Marchewka Zofia: Styrene and ethylene glycol have a synergetic effect on lipid peroxidation that is better protected than repaired by CoQ10, Toxicology in Vitro, 2005, vol. 19, nr 5, s. 581-588, DOI:10.1016/j.tiv.2005.03.005*
- *Sawicka Ewa, Długosz Anna, Roszkowska Anna: Synergistyczne działanie wyciągu z tarczycy bajkalskiej i koenzymu Q10, Bromatologia i Chemia Toksykologiczna, 2009, vol. 42, nr 1, s. 59-64*
- *Sawicka Ewa, Długosz Anna, Średnicka Dorota: Działanie łączne wyciągu z tarczycy bajkalskiej i koenzymu Q10 w stresie oksydacyjnym wywołanym związkami chromu, Medycyna Środowiskowa -Environmental Medicine, 2010, vol. 13, nr 1, s. 72-77*
- *Sawicka Ewa, Długosz Anna: Koenzym Q10 jako antyoksydant w chorobach przyzębia, Art of Dentistry, 2012, vol. 10, nr 2, s. 144-150*
- *Sawicka Ewa, Długosz Anna: Koenzym Q10 i jego rola w leczeniu chorób przyzębia, Asystentka i Higienistka Stomatologiczna, 2012, vol. 7, nr 2, s. 69-72*
- *Sawicka Ewa, Długosz Anna, Rembacz Krzysztof P., Guzik Anna: The effects of coenzyme Q10 and baicalin in cisplatin-induced lipid peroxidation and nitrosative stress, Acta Poloniae Pharmaceutica, 2013, vol. 70, nr 6, s. 977-985*

W ramach powyższej współpracy z JEMO-PHARM oraz FARMICOM brałam udział w wielu konferencjach jako wykładowca, prezentując znaczenie koenzymu Q10 w medycynie i stomatologii oraz badania własne dotyczące tego antyoksydanta:

- *Sawicka Ewa: Rola nowoczesnej formy koenzymu Q10 we współczesnej stomatologii, W: Realna stomatologia : IV Międzynarodowa Konferencja Endodontyczna. Szczecin, 11-12 marca 2011 r. 2011, s. 12*
- *Sawicka Ewa: Zastosowanie koenzymu Q10 we współczesnej medycynie, W: Realna stomatologia : Kursokonferencja - kurs medyczny i konferencja naukowa; Szczecin, 13-14 listopada 2015 r. 2015, [7]*
- *Sawicka Ewa: Rola nowoczesnej formy koenzymu Q10 we współczesnej stomatologii, XVII Ogólnopolska Konferencja Stomatologiczna. Toruń, 21-22 października 2011.*
- *Sawicka Ewa, Długosz Anna: Wpływ postaci farmaceutycznej koenzymu Q10 na biodostępność i hamowanie skutków toksycznych, W: Konferencja Naukowa "Modyfikacje technologiczne w aspekcie zwiększania skuteczności terapeutycznej". Wrocław, 25 kwiecień 2013. Streszczenia 2013, 31 poz.P23*
- *Sawicka Ewa, Długosz Anna, Sawicz Diana: New form of coenzyme Q10 (PureSorb-Q<sup>TM</sup>40) inhibits free radicals processes caused by cisplatin, W: The Eighth Multidisciplinary Conference on Drug Research - MKNOL 2012. Ossa k. Rawy Mazowieckiej, 30 May - 1 June 2012. Book of abstracts, Warszawa 2012, Pielaszek Research, 63 poz.91, ISBN 83-89585-34-0*

**WSPÓLPRACA Z TOXICOLOGY LABORATORY, DEPARTMENT of BIOLOGICAL SCIENCES, FACULTY of PHARMACY, UNIVERSITY of PORTO, PORTUGALIA**

Będąc na stażu szkoleniowym na Uniwersytecie w Porto omawiano współpracę z **profesorem Heleną Carmo**, **profesorem Felixem Carvalho** oraz **profesorem Fernando Remiao**.

Współpraca dotyczy wymiany myśli naukowych, planów badawczych szczególnie w zakresie metabolomiki oraz interakcji estrogenów z ksenoestrogenami środowiskowymi w zapadalności na choroby cywilizacyjne w Polsce i w Portugalii w porównaniu do danych Światowych. **Prof. Fernando Remiao** jest koordynatorem europejskiego programu **TOX-OER** (Learning Toxicology through Open Educational Resources). Celem tego programu było

zaprojektowanie i rozwój międzynarodowego, otwartego kursu online z zakresu toksykologii. Uczestniczy w nim już 7 państw europejskich. TOX-OER ma na celu zwiększenie integracji cyfrowej w procesie uczenia się, szkolenia i pracy z młodzieżą na różnych poziomach, poprzez opracowywanie materiałów naukowych, pedagogicznych, informacyjnych i formatywnych z zakresu toksykologii. Platforma TOX-OER jest dostępna online, w języku angielskim i przetłumaczona na wszystkie języki krajów partnerskich oraz jest realizowana w ramach programu Erasmus+ .

Wraz z kierownikiem Katedry i Zakładu Toksykologii Panią **prof. dr hab. Agnieszką Piwowar** oraz **dr Ewą Żurawską-Plaksej**, koordynatorem programu Erasmus na Wydziale Farmaceutycznym, zostały omówione główne zasady współpracy w ramach tego programu. Moje zadanie będzie polegało na opracowaniu tematu ksenoestrogenów, w znaczeniu ekspozycji środowiskowej i wynikających z tego chorób, co jest bardzo ważnym tematem z punktu widzenia toksykologii, w aspekcie naukowym i dydaktycznym. Współpraca w ramach tego programu będzie rozwijana w najbliższych miesiącach.

#### **WSPÓŁPRACA Z DEPARTMENT OF IMMUNOLOGY, STATE RESEARCH INSTITUTE CENTRE FOR INNOVATIVE MEDICINE, SANTARIŠKIŲ, VILNIUS, LITWA**

Współpracuję z pracownikami tego Instytutu, głównie z dr hab. Julita Kulbacką, prof. UMW. Wspólnie opracowujemy tematy badawcze związane z badaniem wpływu ksenoestrogenów na linie komórkowe raka piersi w aspekcie modulowania ich funkcji. W ramach współpracy opublikowano artykuł:

- *Sawicka Ewa, Kulbacka Julita, Drąg-Zalesińska Małgorzata, Woźniak Arkadiusz, Piwowar Agnieszka: Effect of interaction between chromium(VI) with 17β-estradiol and its metabolites on breast cancer cell lines MCF-7/WT and MDA-MB-175-VII: preliminary study, Molecules, 2023, vol. 28, nr 6, art.2752 [25 s.], DOI:10.3390/molecules28062752*

## Współpraca z polskimi instytucjami naukowymi

### WYDZIAŁ BIOLOGII I OCHRONY ŚRODOWISKA, KATEDRA BIOCHEMII OGÓLNEJ, UNIwersYTET ŁÓDZKI

We współpracy z Panią **prof. dr hab. Joanną Saluk-Bijak** oraz innym pracownikami Katedry Biochemii Ogólnej, Uniwersytetu w Łodzi: **dr Pauliną Wigner** oraz **dr hab. Michałem Bijakiem** opracowywałam rolę stresu oksydacyjnego w raku pęcherza. Badałam aktywność enzymów antyoksydacyjnych, poziom MDA czy produkty wolnorodnikowego uszkodzenia białek w materiale biologicznym od pacjentów z rakiem pęcherza. Badania konsultowałam, wymieniałam się doświadczeniem z pracownikami. Wspólne badania zaowocowały poniższymi publikacjami:

- *Wigner Paulina, Szymańska Beata, Bijak Michał, Sawicka Ewa, Kowal Paweł, Marchewka Zofia, Saluk-Bijak Joanna: Oxidative stress parameters as biomarkers of bladder cancer development and progression, Scientific Reports, 2021, vol. 11, art.15134 [11 s.], DOI:10.1038/s41598-021-94729-w*
- *Tomczyńska Małgorzata, Saluk Joanna, Sawicka Ewa: Estrogenne działanie kadmu i glinu, Problemy Higieny i Epidemiologii, 2016, vol. 97, nr 1, s. 1-5*

We współpracy z **prof. dr hab. Joanną Saluk-Bijak** (obecnie kierownik Katedry Biochemii, Uniwersytet w Łodzi) planowano wspólne badania w zakresie interakcji ksenoestrogenów z estrogenami, które miało polegać na przesiewowych badaniach potencjalnego wpływu chromu(III) oraz kadmu z estradiolem i jego metabolitami na aktywność biologiczną płytki krwi, mierzoną za pomocą znaczników płytek krwi i apoptozy, na powierzchni tych komórek, metodą cytometrii przepływowej, co leży w kręgu zainteresowań Pani profesor. Aplikowałyśmy o **grant NCN-Opus** w roku 2014.

### INSTYTUT IMMUNOLOGII I TERAPII DOŚWIADCZALNEJ IM. LUDWIKA HIRSZFELDA POLSKIEJ AKADEMII NAUK WE WROCŁAWIU

Celem współpracy było zbadanie przydatności białka macierzy jądrowej (NMP22) jako markera diagnostycznego u pacjentów z rakiem pęcherza w podatności genetycznej (wolne acetylatorzy NAT2) połączonej ze zdolnościami detoksykacyjnymi (S-transferaza glutationowa

GST i izoenzym GST- $\pi$ ). Współpraca z **dr Krzysztofem Pawlikiem** z PAN polegała na badaniu polimorfizmu NAT2 i statusu alleli poprzez łańcuchową reakcję polimerazy. Określono typ acetylacji, NAT2, genotyp badano w DNA wyizolowanym z krwi pełnej pacjentów z rakiem pęcherza. Wspólnie opublikowaliśmy pracę:

- *Szymańska Beata, Pawlik Krzysztof J., Sawicka Ewa, Dembowski Janusz, Kowal Paweł, Zdrojowy Romuald, Długosz Anna: Evaluation of NMP22 in bladder cancer patients sensitive to environmental toxins, Advances in Clinical and Experimental Medicine, 2017, vol. 26, nr 7, s. 1069-1075, DOI:10.17219/acem/63156*

Ponadto w ramach współpracy z **prof. dr hab. Joanną Wietrzyk** oraz **dr Beatą Filip-Psurską** z Instytutu Immunologii aplikowałam o **grant NCN–Opus** w roku 2014 na temat : „Rola estrogenów i ich metabolitów w narażeniu na toksyny środowiskowe z grupy metaloestrogenów”.

#### **POLITECHNIKA WROCLAWSKA, INSTYTUT INŻYNIERII BIOMEDYCZNEJ I POMIAROWEJ**

Współpraca z **dr hab. Martą Kopaczyńską** oraz **mgr Kają Frączkowską** polegała na wspólnych badaniach *in vitro* wpływu CoQ10 na stres oksydacyjny komórki indukowany cisplatyną, stosowaną jako chemioterapeutyk. Oznaczałam *in vitro* aktywność enzymów antyoksydacyjnych w erytrocytach - SOD i GPx oraz GST po ekspozycji na cisplatynę oraz oceniałam wpływ koenzymu Q10 na aktywność tych enzymów. Optymalizowano warunki rozpuszczania cisplatyny i koenzymu Q10 oraz dostosowywano metodykę do potrzeb prowadzonego przez nas badania.

- *Frączkowska Kaja, Kopaczyńska Marta, Sawicka Ewa, Długosz Anna: Wpływ koenzymu Q10 na stres oksydacyjny komórki indukowany ksenobiotykami, Acta Bio-Optica et Informatica Medica, Inżynieria Biomedyczna, 2013, vol. 19, nr 4, s. 196-204*

## ODDZIAŁ CHOROÓB WEWNĘTRZNYCH i TOKSYKOLOGII DOLNOŚLĄSKIEGO SZPITALA SPECJALISTYCZNEGO im. T. MARCINIĄKA we WROCŁAWIU

Celem naszych wspólnych badań było określenie tendencji i przyczyn zatruc (narkotykami, alkoholami, pestycydami, tlenkiem węgla czy grzybami) u pacjentów z terenu Dolnego Śląska, przyjmowanych do w. w. szpitala, w ponad dziesięcioletniej obserwacji (2005-2015). Były to szeroko zakrojone badania, w których byłam odpowiedzialna za zebranie danych, opracowanie statystyczne i merytoryczne uzyskanych wyników z bazy szpitala. Na podstawie współpracy ze szpitalem oraz ze studentkami z SKN Toksykologicznego, którego jestem opiekunem, opublikowałyśmy poniższą pracę:

- *Sawicka Ewa, Kartuszyńska Paulina, Kuczyńska Halina, Piwowar Agnieszka: A retrospective observational study on patients intoxicated by drugs and other xenobiotics, International Journal of Occupational Medicine and Environmental Health, 2019, vol. 32, nr 4, s. 489-501, DOI:10.13075/ijom.1896.01344*

### Współpraca wewnątrz uczelni

## UNIwersytet Medyczny im. PIASTÓW ŚLĄSKICH WE WROCŁAWIU:

### KATEDRA i KLINIKA NEFROLOGII

Moja współpraca z Katedrą i Kliniką Nefrologii rozpoczęła się w okresie przed doktoratem, ale rozwijała się również w późniejszym czasie. Współpracowałam z **prof. dr. hab. Jakubem Kuźniarem** oraz **prof. dr. hab. Marią Boratyńską**. Dzięki temu mogłam wykonywać badania u pacjentów z oddziału nefrologii oraz u pacjentów po przeszczepie nerek. Celem mojej pracy była ocena ochronnej roli koenzymu Q10 u pacjentów po przeszczepie nerek, długoterminowych biorców alloprzeszczepu, suplementowanych koenzymem Q10 w dawce 90 mg/dobę. Oznaczałam parametry peroksydacji lipidów oraz enzymy antyoksydacyjne w materiale biologicznym pochodzącym od tych pacjentów. Wspólnie opublikowaliśmy pracę:

- *Długosz Anna, Kuźniar Jakub, Sawicka Ewa, Marchewka Zofia, Lembas-Bogaczyk Jadwiga, Sajewicz Waldemar, Boratyńska Maria: Oxidative stress*



*and coenzyme Q10 supplementation in renal transplant recipients, International Urology and Nephrology, 2004, vol. 36, nr 2, s. 253-258*

## **KLINIKA UROLOGII i ONKOLOGII UROLOGICZNEJ**

Współpraca z w. w. Kliniką trwa od roku 2014. Jestem autorem pierwszego wniosku do komisji bioetycznej na badania prowadzone przez obie jednostki. Wspólnie z **dr Pawłem Kowalem** ustalałam jaki będzie plan badawczy naszej współpracy, która bardzo się rozwinęła i zaowocowała obroną pracy doktorskiej dr Beaty Szymańskiej z Katedry i Zakładu Toksykologii (jestem promotorem pomocniczym) zrealizowanej w oparciu o te badania. Obecnie kontynuujemy tę współpracę, co zaowocowało i będzie owocowało wieloma publikacjami i doniesieniami konferencyjnymi oraz realizacją zadań badawczych w ramach działalności statutowej. Współpraca miała miejsce również z ówczesnym kierownikiem Katedry Urologii - **prof. dr hab. Romualdem Zdrojowym**, a także z **dr hab. Januszem Dembowskiem** oraz z **dr Michałem Matuszewskim**. Moim zadaniem było pozyskiwanie materiału biologicznego od pacjentów, którzy byli wyselekcjonowali przez dr Pawła Kowala. Ja szczególnie zajmowałam się oznaczaniem parametrów stresu oksydacyjnego, ale również innych, wyszczególnionych w poniższych publikacjach. Interpretowałam uzyskane wyniki pod kątem toksykologicznym, wskazując jak narażenie środowiskowe czy zawodowe na związki o charakterze kancerogennym może wpływać na zachorowalność na raka pęcherza. Ponadto w ramach wielośrodkowych badań i współpracy z Kliniką Urologii aplikowałam o **projekt STARATEGMED MuroNeo 2013/2014/2015**.

Opublikowałam wspólnie następujące publikacje:

- *Sawicka Ewa, Lisowska Agnieszka, Kowal Paweł, Długosz Anna: Rola stresu oksydacyjnego w raku pęcherza moczowego, Postępy Higieny i Medycyny Doświadczalnej, 2015, vol. 69, s. 744-752, DOI:10.5604/17322693.1160361*
- *Szymańska Beata, Pawlik Krzysztof J., Sawicka Ewa, Dembowski Janusz, Kowal Paweł, Zdrojowy Romuald, Długosz Anna: Evaluation of NMP22 in bladder cancer patients sensitive to environmental toxins, Advances in Clinical and Experimental Medicine, 2017, vol. 26, nr 7, s. 1069-1075, DOI:10.17219/acem/63156*

- *Szymańska Beata, Sawicka Ewa, Guzik Anna, Zdrojowy Romuald, Długosz Anna: The diagnostic value of nuclear matrix proteins in bladder cancer in the aspect of environmental risk from carcinogens, BioMed Research International, 2017, vol. 2017, art.9643139 [11 s.], DOI:10.1155/2017/9643139*
- *Szymańska Beata, Sawicka Ewa, Matuszewski Michał, Dembowski Janusz, Piwowar Agnieszka: The dependence between urinary levels of angiogenesis factors, 8-iso-prostaglandin F2 $\alpha$ ,  $\gamma$ -synuclein, and interleukin-13 in patients with bladder cancer: a pilot study, Journal of Oncology, 2020, vol. 2020, art.4848752 [11 s.], DOI:10.1155/2020/4848752*
- *Sawicka Ewa, Kratz Ewa Maria, Szymańska Beata, Guzik Anna, Wesolowski Artur, Kowal Paweł, Pawlik-Sobecka Lilla, Piwowar Agnieszka: Preliminary study on selected markers of oxidative stress, inflammation and angiogenesis in patients with bladder cancer, Pathology & Oncology Research, 2020, vol. 26, nr 2, s. 821-831, DOI:10.1007/s12253-019-00620-5*
- *Szymańska Beata, Sawicka Ewa, Jurkowska Karolina, Matuszewski Michał, Dembowski Janusz, Piwowar Agnieszka: The relationship between interleukin-13 and angiogenin in patients with bladder cancer, Journal of Physiology and Pharmacology, 2021, vol. 72, nr 4, s. 615-622, DOI:10.26402/jpp.2021.4.13*

#### **KATEDRA BIOCHEMII LEKARSKIEJ**

W ramach współpracy z **prof. dr hab. Jolantą Saczko**, z **dr hab. Julią Kulbacką**, **prof. UMW** oraz innymi pracownikami naukowymi Katedry Biochemii Lekarskiej podjęłam się badań dotyczących estrogenów i receptorów estrogenowych. Poszukiwałam najnowszych danych do wspólnych eksperymentów, korzystałam z doświadczenia pracowników tej Katedry w aspekcie badań na hodowlach komórkowych. W efekcie tych wstępnych poszukiwań opracowaliśmy artykuł przeglądowy dotyczący receptorów estrogenowych, w jaki sposób mogą wpływać na stymulację, rozwój, proliferację, migrację i przeżycie komórek docelowych. Zrozumienie właściwości receptorów estrogenowych błony komórkowej ma kluczowe znaczenie dla opracowania nowych leków i protokołów terapeutycznych ukierunkowanych na określone działania receptorów. W ramach współpracy powstała publikacja:

- *Saczko Jolanta, Michel Olga, Chwilkowska Agnieszka, Sawicka Ewa, Mączyńska Justyna, Kulbacka Julita: Estrogen receptors in cell membranes: regulation and signaling, Advances in Anatomy Embryology and Cell Biology, 2017, vol. 227, s. 93-105, DOI:10.1007/978-3-319-56895-9-6*

Nasza wspólna praca stanowiła początek wieloletniej współpracy, która trwa do dzisiaj, w ramach Katedry i Zakładu Biologii Molekularnej i Komórkowej na Wydziale Farmaceutycznym (informacje poniżej).

#### **KATEDRA i ZAKŁAD BIOLOGII MOLEKULARNEJ i KOMÓRKOWEJ**

Z **prof. dr hab. Jolantą Saczko** oraz z **dr hab. Julitą Kulbacką, prof. UMW.** Prowadziłam i prowadzę wielokierunkową, kilkuletnią współpracę polegającą na badaniach na liniach komórkowych raka piersi i jajnika. Dzięki współpracy poszerzyłam znacznie mój warsztat badawczy o badania immunocytochemiczne, badanie genotoksyczności oraz aktywności cytotoksycznej badanych przeze mnie związków. Ponadto wspólnie organizowałyśmy kilka konferencji naukowych „Wrocław Scientific Meetings” o charakterze międzynarodowym oraz badań w zakresie Studenckich Kół Naukowych. We współpracy powstały publikacje:

- *Sawicka Ewa, Saczko Jolanta, Roik Joanna, Kulbacka Julita, Piwowar Agnieszka: Effect of interaction between 17 $\beta$ -estradiol, 2-methoxyestradiol and 16 $\alpha$ -hydroxyestrone with chromium (VI) on ovary cancer line SKOV-3: preliminary study, Molecules, 2020, vol. 25, nr 21, art.5214 [15 s.], DOI:10.3390/molecules25215214*
- *Sawicka Ewa, Saczko Jolanta, Kulbacka Julita, Szydełko Martyna, Szymańska Beata, Piwowar Agnieszka: The influence of interaction between cadmium with 17 $\beta$ -estradiol, 2-methoxyestradiol and 16 $\alpha$ -hydroxyestrone on viability and p-glycoprotein in ovarian cancer cell line, International Journal of Molecular Sciences, 2022, vol. 23, nr 5, art.2628 [17 s.], DOI:10.3390/ijms23052628*
- *Sawicka Ewa, Kulbacka Julita, Drąg-Zalesińska Małgorzata, Woźniak Arkadiusz, Piwowar Agnieszka: Effect of interaction between chromium(VI) with 17 $\beta$ -estradiol*

*and its metabolites on breast cancer cell lines MCF-7/WT and MDA-MB-175-VII: preliminary study, Molecules, 2023, vol. 28, nr 6, art.2752 [25 s.], DOI:10.3390/molecules28062752*

## **KATEDRA MORFOLOGII i EMBRIOLOGII CZŁOWIEKA, ZAKŁAD HISTOLOGII i EMBRIOLOGII**

Współpraca z **dr hab. Małgorzatą Drąg-Zalesińską** zaowocowała wzbogaceniem badań *in vitro* na liniach komórkowych raka piersi o dodatkowy parametr genotoksyczności - uszkodzenie DNA z wykorzystaniem testu kometowego. Współpraca ta pozwoliła mi rozwijać doświadczenie w badaniach *in vitro*. Ponadto rozwijając tę kwestię opracowałam we współpracy z Panią doktor publikację pogładową. Celem pracy był przegląd i krytyczna analiza danych z piśmiennictwa dotyczących właściwości genotoksycznych estrogenów i ich metabolitów oraz ich wpływu na proces kancerogenezy:

- *Sawicka Ewa, Kulbacka Julita, Drąg-Zalesińska Małgorzata, Woźniak Arkadiusz, Piwowar Agnieszka: Effect of interaction between chromium(VI) with 17β-estradiol and its metabolites on breast cancer cell lines MCF-7/WT and MDA-MB-175-VII: preliminary study, Molecules, 2023, vol. 28, nr 6, art.2752 [25 s.], DOI:10.3390/molecules28062752*
- *Sawicka Ewa, Woźniak Arkadiusz, Drąg-Zalesińska Małgorzata, Piwowar Agnieszka: Wpływ genotoksyczności estrogenów i ich metabolitów na patogenezę oraz progresję estrogenozależnego raka gruczołu sutkowego, Postępy Higieny i Medycyny Doświadczalnej, 2019, vol. 73, s. 909-919, [https://phmd.pl/resources/html/article/details?id=197409], DOI:10.5604/01.3001.0013.7541*

## **KATEDRA i ZAKŁAD TECHNOLOGII LEKÓW**

W ramach współpracy z **dr Krystyną Porębą** badałam właściwości preparatu KP972, który zsyntetyzowano w Katedrze Technologii Leków. Jest to pochodna pirydopirazolopirymidyny o prawdopodobnym działaniu przeciwnowotworowym. W eksperymentach *in vitro* na linii komórek białaczki HL-60 pochodna ta wykazała aktywność

antyproliferacyjną, porównywalną z aktywnością cisplatyny, jako leku referencyjnego i stała się przedmiotem patentu P379. Moim zadaniem było badanie udziału reakcji wolnorodnikowych w aktywności preparatu KP972 w porównaniu z cisplatyną. Opracowałam model *in vitro* i oznaczałam parametry wskazane w obu tytułach opublikowanych prac:

- *Sawicka Ewa, Długosz Anna, Poręba Krystyna, Chowaniec Agata: Dissimilar effects of cisplatin and the pyridopyrazolopyrimidine derivative KP972 on free radicals, Advances in Clinical and Experimental Medicine, 2009, vol. 18, nr 6, s. 551-557*
- *Sawicka Ewa, Długosz Anna, Jędrzejczyk Joanna: Antioxidative enzyme activities after exposure to KP972 and cisplatin, Advances in Clinical and Experimental Medicine, 2011, vol. 20, nr 5, s. 591-597*

#### **KATEDRA DIAGNOSTYKI LABORATORYJNEJ, ZAKŁAD DIAGNOSTYKI LABORATORYJNEJ**

Dzięki wcześniejszej współpracy kierownika Katedry i Zakładu Toksykologii, Pani prof. dr hab. Agnieszki Piwowar, miałam okazję współpracować z **dr hab. Ewą Kratz, prof. UMW** oraz z **dr Lillą Pawlik-Sobecką** w ramach badania pacjentów z Kliniki Urologii i Onkologii Urologicznej. Wspólna praca dotycząca wybranych wskaźników zapalnych, angiogenezy i stresu oksydacyjnego pozwoliła na opublikowanie poniższego artykułu. Pracownicy powyższej Kliniki byli odpowiedzialni za oznaczenie niektórych parametrów stresu oksydacyjnego, natomiast ja dokonałam oznaczeń parametru angiogenezy i pozostałe markery stresu oksydacyjnego. Ponadto przy współudziale **Pani profesor Ewy Kratz** dokonaliśmy krytycznego przeglądu literatury dotyczącej wpływu metaloestrogenów na płodność męską, co stanowi jeden z elementów naszych wspólnych zainteresowań naukowych. Efektem współpracy są artykuły:

- *Sawicka Ewa, Kratz Ewa Maria, Szymańska Beata, Guzik Anna, Wesołowski Artur, Kowal Paweł, Pawlik-Sobecka Lilla, Piwowar Agnieszka: Preliminary study on selected markers of oxidative stress, inflammation and angiogenesis in patients with bladder cancer, Pathology & Oncology Research, 2020, vol. 26, nr 2, s. 821-831, DOI:10.1007/s12253-019-00620-5*

- *Jurkowska Karolina, Kratz Ewa Maria, **Sawicka Ewa**, Piwowar Agnieszka: The impact of metalloestrogens on the physiology of male reproductive health as a current problem of the XXI century, Journal of Physiology and Pharmacology, 2019, vol. 70, nr 3, s. 337-355, DOI:10.26402/jpp.2019.3.02*

## **KATEDRA i ZAKŁAD PODSTAW NAUK MEDYCZNYCH**

Współpraca z **dr Heleną Moreira** polegała na wspólnych badaniach procesu apoptozy w komórkach linii raka gruczołu sutkowego w warunkach normoglikemii oraz hipoglikemii, Jako czynników mogących dodatkowo wpływać na proces apoptozy w komórkach nowotworowych Badania były finansowane i realizowane w ramach projektu grantowego dla Młodych Naukowców Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu, kierownikiem którego jest doktorantka w Katedrze Toksykologii, mgr Kamila Boszkiewicz. Współpraca z dr Heleną Moreira umożliwiła wykonanie badań na cytometrze przepływowym, a efektem była publikacja:

- *Boszkiewicz Kamila, Moreira Helena, **Sawicka Ewa**, Szyjka Anna, Piwowar Agnieszka: The effect of metalloestrogens on the effectiveness of aromatase inhibitors in a hormone-dependent breast cancer cell model, Cancers, 2023, vol. 15, nr 2, art.457 [18 s.], DOI:10.3390/cancers15020457*

### **5.3. Realizacja projektów**

#### **PROJEKTY BADAWCZE PROWADZONE W RAMACH DZIAŁALNOŚCI STATUTOWEJ/SUBWENCJI UNIWERSYTETU MEDYCZNEGO we WROCŁAWIU**

- 1997 – „Badanie nad obniżaniem nefrotoksyczności chemioterapeutyków i immunomodulatorów środkami chemoprotekcyjnymi” – współwykonawca w zespole badawczym
- 1998 – „Badanie wpływu koenzymu Q na peroksydację lipidów w warunkach narażenia zawodowego i na modelach in vitro” – współwykonawca w zespole badawczym

- 2003-2005 – „Badanie biologicznych zdolności oksydacyjnych wybranych czynników narażenia zawodowego i środowiskowego oraz środków ochronnych” – współwykonawca w zespole badawczym
- 2005-2007 – „Badanie interakcji ekotoksyn z lekami w oddziaływaniu na procesy wolnorodnikowe” – współwykonawca w zespole badawczym
- 2008-2010 - ST-280 „Ocena środowiskowego narażenia dzieci oraz zawodowego narażenia pracowników na tlenek węgla” – współwykonawca w zespole badawczym
- **2010-2012 - ST-525 „Chemiczna kancerogeneza, procesy wolnorodnikowe, rola antyoksydantów, interakcje” – kierownik projektu**
- **2013-2015 - ST-761 „Badanie własności biologicznych nowych pochodnych izoksazolo- i pirazolopirydyny” – kierownik projektu**
- 2015-2017 - ST-957 „Wpływ czynników środowiskowych i diagnostyka w raku pęcherza” – współwykonawca w zespole badawczym
- 2016-2018 - ST.D150.16.013 „Cytokiny, białka transbłonowe macierzy jądrowej i enzymy w moczu jako potencjalne biomarkery w diagnostyce raka pęcherza” – współwykonawca w zespole badawczym
- 2018-2019 przedłużenie do 2020r. - ST.D150.18.004 „Wpływ interakcji estrogenów z metaloestrogenami na komórki gruczołu sutkowego” – współwykonawca w zespole badawczym
- 2021 - SUB.D150.21.097 „Ocena zmian ekspresji wybranych białek z rodziny uroplakin (II i IIIa) w wybranych nienowotworowych chorobach urologicznych” – współwykonawca w zespole badawczym

- **2022 z przedłużeniem do 2023 - SUBZ.D150.22.043 „Ocena udziału wybranych ksenobiotyków w zaburzeniach równowagi redox u osób narażonych środowiskowo” – kierownik projektu**
- 2022 - SUBK.D150.22.027 „Analiza procesów neurozapalnych i demielinizacyjnych w badaniach *in vitro* oraz *in vivo*” – współwykonawca w zespole badawczym
- 2022 - SUBK.D150.22.039 „Wpływ metaloestrogenów i hiperglikemii na efektywność inhibitorów aromatazy w modelu komórkowym hormonozależnego raka piersi” – współwykonawca w zespole badawczym
- 2023 - SUBZ.D150.23.033 „Ocena stężenia toksyn uremicznych w surowicy krwi pacjentów z chorobami sercowo-naczyniowymi i prawidłową czynnością nerek” – współwykonawca w zespole badawczym

#### **BADANIA WŁASNE w ramach Akademii Medycznej/UMW**

- 1990-1991 „Nefrotoksyczność leków i wybranych związków chemicznych” współwykonawca w zespole badawczym
- 2004-2005 GU-1135 „Badanie wpływu cyklosporyny i koenzymu Q10 na stres oksydacyjny” współwykonawca w zespole badawczym
- 2009-2010 GU-1785 „Badanie wpływu ksenobiotyków na aktywność estrogenów w procesach wolnorodnikowych” współwykonawca w zespole badawczym

#### **PROJEKT BADAWCZY DLA MŁODYCH NAUKOWCÓW**

- 2020 - STM.D150.20.048 „Wpływ wybranych metaloestrogenów na aktywność leków stosowanych w terapii raka piersi w badaniach modelowych *in vitro*” – współwykonawca w zespole badawczym



#### 5.4. Staże i szkolenia

- 2023 – **Erasmus+ Staff Mobility for training**: staż szkoleniowy w University of Porto - Faculty of Pharmacy, **Portugalia** (03.07 - 07.07.2023)
- 2016 - udział w szkoleniu z obsługi programu Mendelej, Wrocław 07.03.2017
- 2016 - udział w szkoleniu „Elektrochemioterapia w weterynarii i onkologii”, Wrocław 13.07 - 14.07.2016
- 2016 - udział w międzynarodowym seminarium szkoleniowym „Elektroporacja – metoda, dotychczasowe doświadczenia, potencjalne możliwości zastosowania w chorobach nowotworowych klatki piersiowej”, Wrocław 04.05.2016
- 2016 - udział w szkoleniu „Student z niepełnosprawnością w środowisku akademickim – bariery i wyzwania”, UMW, Wrocław, 24.11.2016
- 2014 - udział w Kursie doskonalącym kompetencje dydaktyczne pracowników Uniwersytetu Medycznego (23.06.2014-03.07.2014)
- 2013 - udział w szkoleniu „Jakość kształcenia w uczelniach medycznych”, Wrocław, 25-26.09.2013r. (w ramach projektu „Zintegrowany system zarządzania Uniwersytetem Medycznym we Wrocławiu-Kapitał Ludzki” finansowanego ze środków UE)
- 2013 - udział w szkoleniu naukowym „Technika GC-MS/MS – luksus czy konieczność”, Wrocław, 07.11.2013
- 2008 - udział w szkoleniu „Statystyka podstawowa II st.”, nr kursu 4. 3/3/2008. Wrocław, 27.11. 2007 oraz 04.12. 2008
- 2007 - udział w szkoleniu „Statystyka podstawowa I st.”, nr kursu 4. 3/5/2007 . Wrocław, 29.11. 2007 oraz 06.12. 2007
- 2004 - udział w „Warsztatach Szkoleniowych Analityki Laboratoryjnej Wiosna 2004”, 14-17.06.2004 Brenna
- 1997 - udział w kursie praktycznym doskonalącym w zakresie „Statystyka w badaniach naukowych” 10.05.1997 oraz 17.05.1997

## 5.5. Członkostwo w Towarzystwach Naukowych

- **Polskie Towarzystwo Toksykologiczne (PTToks)– Oddział Wrocławski - od 2000r.**

Przez **3 kadencje** tzn. 2011- 2014, 2014- 2017 oraz 2017- 2021, czyli **11 lat** pełniłam funkcję **sekretarza** Oddziału Wrocławskiego, organizując zebrania naukowe oraz zebrania walne, korespondując z członkami Oddziału oraz Zarządu Głównego. Byłam zaangażowana w tworzenie nowego statutu PTToks, a także kilkakrotnie wybierana na członka Zarządu PTToks.

- **Krajowa Izba Diagnostów Laboratoryjnych -** Posiadam prawo wykonywania zawodu diagnosty laboratoryjnego

## 5.6. Udział w Konferencjach

Brałam udział w **69** konferencjach, w tym **14** stanowiło konferencje międzynarodowe (szczegółowy wykaz załącznik nr 4).

**Wykłady plenarne** przedstawiałam na następujących Konferencjach:

- Sawicka Ewa: Zastosowanie koenzymu Q10 we współczesnej medycynie, W: Realna stomatologia: Kursokonferencja - kurs medyczny i konferencja naukowa; wystawa materiałów i sprzętu stomatologicznego. Szczecin, 13-14 listopada 2015 r. 2015, [7]
- Sawicka Ewa, Długosz Anna: Wpływ postaci farmaceutycznej koenzymu Q10 na biodostępność i hamowanie skutków toksycznych, W: Konferencja Naukowa "Modyfikacje technologiczne w aspekcie zwiększania skuteczności terapeutycznej". Wrocław, 25 kwiecień 2013. Streszczenia 2013, 31 poz.P23
- Sawicka Ewa: Rola nowoczesnej formy koenzymu Q10 we współczesnej stomatologii, W: XVII Targi Stomatologiczne Expotent 2011, XVII Ogólnopolska Konferencja Stomatologiczna. Toruń, 21-22 października 2011. Katalog konferencyjny 2011, [2]
- Sawicka Ewa: Rola nowoczesnej formy koenzymu Q10 we współczesnej stomatologii, W: Realna stomatologia: IV Międzynarodowa Konferencja Endodontyczna. Szczecin, 11-12 marca 2011 r. 2011, s. 12

- Sawicka Ewa: Badanie wpływu cyklosporyny i antyoksydantów na procesy wolnorodnikowe, W: XIX Naukowy Zjazd Polskiego Towarzystwa Farmaceutycznego "Farmacja - tradycja i nowoczesność". Wrocław, 22-24 września 2004. Streszczenia T.2, Wrocław 2004, BWR "Opal", 521-522 poz.SXIV-P015

Zostałam nagrodzona dwukrotnie na konferencjach za najlepszy plakat:

- IX Międzynarodowa Konferencja Polskiego Towarzystwa Medycyny Środowiskowej, Wrocław 18-20.09.2009r.
- III Ogólnopolska Konferencja Naukowa „Współczesne zastosowanie metod analitycznych w farmacji i medycynie”, Wrocław 09.04.2018r.

### 5.7. Recenzowanie prac oryginalnych i przeglądowych

Byłam recenzentem manuskryptów w renomowanych czasopismach zagranicznych oraz polskich:

<b>Journal of Physiology and Pharmacology</b> -1 recenzja
<b>Current Topics in Medicinal Chemistry</b> – 1 recenzja
<b>Journal of Personalized Medicine</b> - 1 recenzja
<b>Cancers</b> -1 recenzja
<b>International Journal of Molecular Sciences</b> -1 recenzja
<b>Healthcare</b> -1 recenzja
<b>Metabolites</b> -1 recenzja
<b>Advances in Clinical and Experimental Medicine</b> -1 recenzja
<b>Life</b> -1 recenzja
<b>Farmacja Polska</b> – 2 recenzje
<b>Oxidative Medicine and Cellular Longevity</b> - 1 recenzja
<b>Dokonania Młodych Naukowców</b> -1 recenzja

## 5.8. Udział w szkoleniu młodej kadry

- **Promotor pomocniczy w przewodzie doktorskim:** Mgr Szymańska Beata: „Wartość diagnostyczna białek macierzy jądrowej w raku pęcherza moczowego”, Wydział Farmaceutyczny, 2017, Data nadania stopnia: 14-12-2017
- Prowadzenie praktyk zawodowych dla uczniów szkół wrocławskich – Technikum nr 15 im. Marii Skłodowskiej-Curie, kierunek Analityka Medyczna.
- Realizacja praktyk wakacyjnych dla studentów zagranicznych (studenci z Jordanii, Turcji, Egiptu i Rumunii)

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

### 6.1. Nagrody i wyróżnienia

Za działalność naukową oraz organizacyjną zostałam uhonorowana **15 nagrodami JM**

#### Rektora

2000	Naukowa Zespołowa II stopnia
2004	Naukowa Indywidualna III stopnia za wyróżnioną rozprawę doktorską
2005	Naukowa Zespołowa I stopnia
2007	Naukowa Zespołowa
2009	Naukowa Zespołowa
2011	Naukowa Zespołowa
2014	Naukowa Indywidualna II stopnia
2015	Indywidualna II stopnia za osiągnięcia w pracy dydaktycznej
2016	Naukowa Zespołowa
2017	Indywidualna za aktywną opiekę nad Studenckim Kołem Naukowym
2018	Naukowa zespołowa I stopnia za twórcze osiągnięcia w pracy naukowej
2020	Naukowa zespołowa II stopnia
2021	Naukowa zespołowa II stopnia za twórcze osiągnięcia w pracy naukowej
2022	Naukowa Indywidualna II stopnia
2022	Naukowa zespołowa II stopnia

**Otrzymałam również dwa oznaczenia:**

- 2008 - Złota Odznaka Honorowa Akademii Medycznej we Wrocławiu
- 2020 - Medal Komisji Edukacji Narodowej

## **6.2. Popularyzacja nauki**

### Wykłady w ramach Dolnośląskiego Festiwalu Nauki

**Prowadziłam wykłady dla szkół gimnazjalnych, średnich oraz dla dorosłych:**

- 2019 „Rośliny pełne toksycznych związków”
- 2020 „Rośliny trujące na łąkach i w ogrodach”
- 2021 „Niebezpieczne piękno – rośliny trujące”
- 2022 „Barwne toksyny” (wykład + warsztaty dla młodzieży)

### Prowadzenie wykładów w ramach szkolenia podyplomowego

- 2014 Wykład w ramach szkolenia podyplomowego dla magistrów farmacji
- 2021, 2022, 2023 Wykłady w ramach Studiów Podyplomowych na Wydziale Farmaceutycznym UMW – zajęcia dla słuchaczy studiów podyplomowych dla Osób Wykwalifikowanych - z zakresu Toksykologii
- 2018-2023 (co roku) Wykłady w ramach szkolenia podyplomowego rezydentów specjalizujących się z zakresu medycyny rodzinnej, kursu organizowanego przez Centrum Kształcenia Podyplomowego pt. „Wybrane zagadnienia kliniczne”.

### Organizacja Konferencji Naukowych

1. Konferencja Studenckich Kół Naukowych „Postępy młodych naukowców w badaniach nad żywnością, lekami i innymi ksenobiotykami”, Wrocław, 07.06.2013r. (komitet organizacyjny)

2. Sympozjum Naukowe „Interdyscyplinarność współczesnej toksykologii” Wrocław, 11.06.2015r. (**przewodnicząca** komitetu organizacyjnego)
3. Konferencja Krajowa - I Wrocławskie Spotkania Naukowe, Wrocław, 03.03.2017r. (komitet organizacyjny)
4. Konferencja Międzynarodowa - 2nd Wrocław Scientific Meetings, Wrocław, 02.03.2018r. (komitet organizacyjny)
5. Konferencja Międzynarodowa - 3rd Wrocław Scientific Meetings, Wrocław, 01-02.03.2019r. (komitet organizacyjny)
6. Konferencja Międzynarodowa - 4th International Wrocław Scientific Meetings, Wrocław, 09-10.10.2020r. (komitet organizacyjny)
7. III Ogólnopolska Konferencja Naukowa - Współczesne zastosowanie metod analitycznych w farmacji i medycynie, Wrocław, 9.04.2018r. (komitet organizacyjny)

### 6.3. Działalność dydaktyczna

- Działalność dydaktyczna stanowi bardzo ważną część mojej pracy na Uczelni. Od początku zatrudnienia na etacie asystenta tzn. od 1989r. do chwili obecnej jestem nieustannie zaangażowana w pracę dydaktyczną ze studentami. Prowadzę zajęcia ze studentami Wydziału Farmaceutycznego:  
kierunku Farmacja: obowiązkowy przedmiot kierunkowy – **Toksykologia**, dla studentów IV roku (ćwiczenia laboratoryjne, seminaria) oraz przedmiot **Farmakoepidemiologia**, dla studentów V roku (wykłady, seminaria);  
kierunku Analityka Medyczna: przedmiot kierunkowy – **Toksykologia**, dla studentów IV roku (ćwiczenia laboratoryjne, seminaria)
- Pełnię funkcję **adiunkta dydaktycznego** w Katedrze i Zakładzie Toksykologii od roku akad. 2018/2019 do chwili obecnej, stąd wynikają moje liczne obowiązki związane z planowaniem realizacji wszystkich zajęć dydaktycznych, planowaniem ich obsady przez pracowników badawczo-dydaktycznych

i doktorantów Katedry i zakładu toksykologii oraz rozliczania ich realizacji w Dziale Organizacji Dydaktyki UMW, współpracy z opiekunami poszczególnych kierunków w układaniu planów zajęć oraz ze starostami poszczególnych lat; planowanie terminów sesji egzaminacyjnej, udział w przygotowaniu pytań egzaminacyjnych, przeprowadzeniu egzaminu (praktyczny, opisowy, testowy) oraz ocenianiu wyników.

- Prowadzę ćwiczenia specjalistyczne z metodologią badań naukowych (prace magisterskie o charakterze doświadczalnym) dla studentów kierunku Farmacja i Analityka Medyczna, min. 2 prace rocznie.
- Jestem promotorem **28** prac magisterskich, z czego 2 zostały nagrodzone w ramach Wydziałowego Konkursu Prac Magisterskich.
- Wykonałam **60** recenzji prac magisterskich realizowanych przez studentów kierunku Farmacja i Analityka Medyczna
- Wykonałam **2** recenzje prac licencjackich zrealizowanych na kierunku Dietetyka I stopień
- Prowadziłam ćwiczenia z toksykologii dla studentów programu Erasmus z Włoch, Hiszpanii oraz Turcji, a także przygotowałam program i materiały dydaktyczne w wersji anglojęzycznej (lata 2004 - 2020)
- Jestem koordynatorem i realizuję przedmiot fakultatywny dla kierunku Analityka Medyczna „Diagnostyka kliniczna, sądowa i kryminalistyczna - wybrane elementy”. Brałam również udział w realizacji fakultetu ”Historia trucizn i trucicieli” dla kierunku Analityka Medyczna oraz Farmacja.
- W ramach rozwijania swoich kompetencji dydaktycznych w roku 2019 uzyskałam **Certyfikat Tutora** (Certyfikat nr STA/360/II/2019/5), Eksperckie 64 h szkolenie z tutoringu w Szkole Tutorów Akademickich Collegium Wratislaviense
- Od roku akademickiego 2020/2021 jestem członkiem Rady Programowej dla kierunku Farmacja na Wydziale Farmaceutycznym Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu (powołanie Zarządzeniem Dziekana nr 2/WF/2019)
- Od roku 2022r. zostałam powołana na członka Wydziałowego Zespołu ds. Jakości Kształcenia przez Dziekana Wydziału Farmaceutycznego Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu, jako koordynator planowania i realizacji wakacyjnych praktyk zawodowych oraz do kontaktów z rynkiem pracy dla kierunku Analityka Medyczna (Zarządzenie Dziekana nr 6/WF/2022). Obecnie również (od roku ak.2022/23) uczestniczę w monitorowaniu

i kontrolowaniu praktyk zamiejscowych realizowanych przez studentów kierunku Analityka Medyczna.

- W przeprowadzanej ankiecie Studenckiej Oceny Nauczyciela Akademickiego (SONA) w Uniwersytecie Medycznym we Wrocławiu od wielu lat otrzymuję bardzo pozytywne opinie i ocenę powyżej 4.90.
- Obecnie przygotowuję materiały dydaktyczne dla studentów **kierunku Dietetyka I oraz II stopnia**, które rozpoczynają się w semestrze letnim roku akademickiego 2023/24:

Higiena i toksykologia żywności – obowiązkowy przedmiot kierunkowy dla studentów II roku studiów I stopnia - licencjackich

Ksenobiotyki a metabolizm składników pokarmowych i zachowania żywieniowe - przedmiot własny wydziału dla studentów II roku studiów II stopnia – magisterskich

### **Działalność w ramach Studenckiego Koła Naukowego**

Od roku 2012 do chwili obecnej, a więc od **12 lat jestem opiekunem** Studenckiego Koła Naukowego Toksykologicznego działającego przy Katedrze i Zakładzie Toksykologii Wydziału Farmaceutycznego UMW. Wspólnie ze studentami byłam zaangażowana w organizację wielu konferencji naukowych. SKN aktywnie działa, prezentując prace na konferencjach m.in. na Międzynarodowych Konferencjach Młodych Naukowców, na Zjazdach Polskiego Towarzystwa Toksykologicznego oraz na konferencjach organizowanych na Wydziale Farmaceutycznym, zarówno ogólnopolskich, jak i międzynarodowych, m.in. „Postępy młodych naukowców w badaniach nad żywnością, lekami i innymi ksenobiotykami”; Interdyscyplinarność współczesnej toksykologii”, czy „Wrocław Scientific Meetings”.

Członkowie SKN Toksykologicznego byli wielokrotnie nagradzani i wyróżniani za swoje prace. Są autorami **19 publikacji** o charakterze przeglądowym oraz oryginalnym, również w publikacji z wysokim IF oraz **56 abstraktów** na konferencjach studenckich, ogólnopolskich oraz międzynarodowych. Członkowie SKN Toksykologicznego byli wielokrotnie nagradzani i wyróżniani za swoje prace na rzecz SKN, otrzymując **14** nagród.

Koło Toksykologiczne pod moją opieką osiągnęło dwa razy wysokie miejsce w rankingu wszystkich Kół Naukowych naszego Uniwersytetu:



- **2017** - Nagroda za zajęcie **10. miejsca** w rankingu Kół Naukowych STN Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu dla Koła Naukowego SKN Toksykologiczne (Opiekun dr Ewa Sawicka )
- **2018** - Nagroda za zajęcie **3. miejsca** w rankingu Kół Naukowych STN Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu dla Koła Naukowego SKN Toksykologiczne (Opiekun dr Ewa Sawicka)

W roku 2017 zostałam nagrodzona przez **JM Rektora nagrodą za aktywną opiekę nad Studenckim Kołem Naukowym.**

Spotkania w ramach SKN stanowią miejsce do wymiany doświadczeń i rozwijania zainteresowań naukowych studentów, głównie toksykologią i naukami farmaceutycznymi. Służę studentom pomocą merytoryczną, a także wspólnie uczestniczymy w wycieczkach edukacyjnych i spotkaniach. np. w Hasco-Lek, Torf-Corporation czy Laboratorium Ekspertyz Sądowych. Studenci pod moim patronatem organizowali także akcję charytatywną „Szlachetna paczka” oraz szkolenie w ramach udzielania pierwszej pomocy medycznej, zakończonej uzyskaniem stosownych certyfikatów przez studentów biorących udział w szkoleniu.

#### **6.4. Działalność organizacyjna**

Byłam oraz aktualnie również jestem zaangażowana w prace organizacyjne, zarówno na Wydziale Farmaceutycznym (komisje wydziałowe), oraz w ramach komisji senackich na Uniwersytecie Medycznym będąc członkiem tych komisji:

#### **Komisje Wydziałowe**

- 2012-2016 - Komisja ds. powoływania na stanowisko nauczycieli akademickich
- 2017 - Zespół ds. przygotowywania dokumentacji akredytacyjnej
- 2017 - Komisja Rekrutacyjna na rok akad. 2017/2018
- 2020/2021 - Rada programowa dla kierunku Farmacja
- 2021-2023 - Komisja konkursowa prac magisterskich na kierunku Analityka Medyczna
- 2022-2023 - Zespół ds. Jakości Kształcenia jako koordynator praktyk zawodowych i kontaktów z rynkiem pracy

## Komisje Senackie

2016-2020 - Komisja ds. remontów kapitalnych i inwestycji

2020-2024 - Odwoławcza Komisja dyscyplinarna dla studentów

### 6.5. Współpraca z otoczeniem społecznym i gospodarczym

#### Współpraca z przemysłem

W ramach tej współpracy uczestniczyłam w realizacji kilku umów z różnym zakładami przemysłowym:

- 1988-1989 umowa nr 378 „Badania toksykologiczne, internistyczne, ginekologiczne, dermatologiczne i okulistyczne pracowników Zakładów DZAT w Głuszycy w aspekcie zastosowanej w poprzednim etapie profilaktyki i leczenia”.
- 1988-1990 umowa nr 374 „Badania toksykologiczne, dermatologiczne i ginekologiczne pracowników ZPB Piast w Głuszycy ”Zakłady Przemysłu Bawełnianego „Piast”
- 1991-1992 umowa nr 44 z KGHM Polska Miedź Spółka Akcyjna Oddz. Zakłady Górnicze „Rudna” Polkowice
- 1996 -1997 umowa nr 187 z Polifarb Wrocław SA
- 1997-1998 umowa nr 214 „Badanie skutków przewlekłego narażenia na czynniki szkodliwe w środowisku pracy” z FOSROC-KSANTE sp. z.o.o. w Trzebczu, Polkowice

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

- 1997 Dyplom First Certificate British Council (trzyletni kurs 1995-1997)
- 2010 Ukończony kurs języka angielskiego (Certificate of Attendance): Online English for Medical Purposes Course, 72 godziny. Program rozwoju Akademii Medycznej we Wrocławiu. Projekt współfinansowany przez Unię Europejską w ramach Europejskiego Funduszu Społecznego
- 2012 - do chwili obecnej – **Organizator i Kierownik Pracowni** funkcjonującej w Katedrze i Zakładzie Toksykologii - Pracownia Prewencji Toksykologicznej i Chemicznej Kancerogenezy

## DANE NAUKOMETRYCZNE

### Punktacja za publikacje

	Liczba punktów		Impact factor (liczba prac)	
	całość	bez cyklu	całość	bez cyklu
A. Publikacje przed uzyskaniem stopnia doktora	<b>14,0</b>	<b>14,0</b>	-	-
B. Publikacje po uzyskaniu stopnia doktora	<b>2053,0</b>	<b>1448,0</b>	<b>55,944</b> (26)	<b>36,393</b> (18)
<b>RAZEM:</b>	<b>2067,0</b>	<b>1462,0</b>	<b>55,944</b> (26)	<b>36,393</b> (18)

### LICZBA CYTOWAŃ:

**ogółem: 216; h-index = 10**

**bez autocytowań: 185**

(wg Web of Science Core Collection z dnia 31.08.2023 r.)

.....

(podpis wnioskodawcy.)

**Załącznik nr 4 do wniosku o przeprowadzenie postępowania habilitacyjnego**

**WYKAZ OSIĄGNIĘĆ NAUKOWYCH  
STANOWIĄCYCH ZNACZNY WKŁAD W ROZWÓJ  
OKREŚLONEJ DYSCYPLINY**

**dr Ewa Sawicka**

**Katedra i Zakład Toksykologii**

**Wydział Farmaceutyczny**

**Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu**

**Wrocław 2023**

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

1. Cykl powiązanych tematycznie artykułów naukowych, zgodnie z art. 219 ust. 1.  
pkt 2b Ustawy zatytułowany:

**Wpływ interakcji estrogenów oraz ksenoestrogenów na procesy wolnorodnikowe  
i mechanizmy komórkowe oraz ich rola w patogenezie nowotworów  
hormonozależnych: raka piersi oraz raka jajnika – badania *in vitro*.”**

Osiągnięciem naukowym, będącym podstawą ubiegania się o nadanie stopnia doktora habilitowanego nauk farmaceutycznych, jest cykl 8 powiązanych tematycznie publikacji naukowych [H.1-H.8] z lat 2012-2023, w tym 6 publikacji oryginalnych oraz 2 publikacji przeglądowych, o łącznym współczynniku wpływu **IF 19,551** i punktacji Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego **605,0**. Jestem pierwszym autorem w 7 publikacjach i drugim autorem w jednej publikacji. Ponadto jestem autorem korespondencyjnym w 6 z podanych publikacji do cyklu.

**H.1.** Rembacz Krzysztof P., Sawicka Ewa, Długosz Anna: Role of estradiol in chromium-induced oxidative stress. *Acta Poloniae Pharmaceutica*, 2012, vol. 69, nr 6, s. 1372-1379.

**IF: 0,655**      **MNiSW 15**      *praca oryginalna*

Mój wkład w powstanie tej publikacji obejmował współudział w zaproponowaniu tematu i zdefiniowaniu celu badawczego, a także wyborze metod badawczych. Opracowanie modelu *in vitro* na mitochondriach wyizolowanych z łożyska ludzkiego, przeprowadzenie badań laboratoryjnych, ustalanie zakresu dawek, przygotowanie manuskryptu pracy, jego edycja łącznie z opracowaniem piśmiennictwa.

**H.2.** Sawicka Ewa, Długosz Anna: The role of 17 $\beta$ -estradiol metabolites in chromium-induced oxidative stress. *Advances in Clinical and Experimental Medicine*, 2017, vol. 26, nr 2, s. 215-221, DOI:10.17219/acem/62217.

**IF: 1,262**      **MNiSW 15**      *praca oryginalna autor korespondencyjny*

Mój wkład w powstanie powyższej publikacji polegał na opracowaniu koncepcji badania, wykonaniu wszystkich badań, przeprowadzeniu analiz statystycznych, interpretacji wyników badań, przygotowaniu pierwszej wersji manuskryptu, modyfikacji artykułu zgodnie z sugestiami recenzentów. Jako autor korespondencyjny zajmowałam się ostatecznym złożeniem manuskryptu, wysyłaniem i współpracą z redakcją czasopisma.

**H.3. Sawicka Ewa, Piwowar Agnieszka, Musiała Tomasz, Długosz Anna:** The estrogens/chromium interaction in the nitric oxide generation. Acta Poloniae Pharmaceutica, 2017, vol. 74, nr 3, s. 785-791.

***IF: 0,531 MNiSW 15 praca oryginalna autor korespondencyjny***

Mój wkład w powstanie tej publikacji obejmował propozycję tematu i ustalenie celu badania, wybór metod badawczych, organizację pracy laboratoryjnej, opracowanie modelu badań, ustalanie zakresu dawek badanych związków, prowadzenie analiz laboratoryjnych, opracowanie statystyczne, przygotowanie manuskryptu pracy, opracowanie piśmiennictwa. Jako autor korespondencyjny zajmowałam się ostatecznym złożeniem manuskryptu i wysłaniem do redakcji czasopisma oraz współpracą z redakcją w udzielaniu odpowiedzi na recenzje.

**H.4. Sawicka Ewa, Woźniak Arkadiusz, Drąg-Zalesińska Małgorzata, Piwowa Agnieszka:** Wpływ genotoksyczności estrogenów i ich metabolitów na patogenezę oraz progresję estrogenozależnego raka gruczołu sutkowego. Postępy Higieny i Medycyny Doświadczalnej, 2019, vol. 73, s.909-919,

[<https://phmd.pl/resources/html/article/details?id=197409>], DOI:10.5604/01.3001.0013.7541

***IF: 0,878 MNiSW 40 praca przeglądowa autor korespondencyjny***

Mój wkład w powstanie powyższej publikacji polegał na opracowaniu koncepcji pracy, zebraniu i przeprowadzeniu analizy piśmiennictwa, przygotowaniu pierwszej wersji manuskryptu, modyfikacji artykułu zgodnie z sugestiami recenzentów, korespondencja z redakcją czasopisma.

**H.5. Sawicka Ewa, Jurkowska Karolina, Piwowar Agnieszka:** Chromium (III) and chromium (VI) as important players in the induction of genotoxicity - current view. Annals of

Agricultural and Environmental Medicine, 2021, vol. 28, nr 1, s. 1-10,  
DOI:10.26444/aaem/118228

**IF: 1,603      MNiSW 100    praca przeglądowa**

Mój wkład w powstanie powyższej publikacji polegał na opracowaniu koncepcji pracy, zebraniu i przeprowadzeniu analizy piśmiennictwa, przygotowaniu pierwszej wersji manuskryptu, modyfikacji artykułu zgodnie z sugestiami recenzentów.

**H.6.    Sawicka Ewa, Saczko Jolanta, Roik Joanna, Kulbacka Julita, Piwowar Agnieszka:** Effect of interaction between  $17\beta$ -estradiol, 2-methoxyestradiol and  $16\alpha$ -hydroxyestrone with chromium (VI) on ovary cancer line SKOV-3: preliminary study. *Molecules*, 2020, vol. 25, nr 21, art.5214 [15s.], DOI:10.3390/molecules25215214

**IF: 4,412      MNiSW 140    praca oryginalna    autor korespondencyjny**

Mój wkład w powstanie tej publikacji polegał na opracowaniu koncepcji tematu, ustaleniu celu badania, wyborze metod badawczych, opracowaniu technik do badań na liniach komórkowych, ustalaniu zakresu dawek badanych związków, prowadzeniu analiz laboratoryjnych, opracowaniu statystycznym, przygotowaniu manuskryptu pracy, opracowaniu piśmiennictwa, ostatecznym złożeniu manuskryptu. Jako autor korespondencyjny zajmowałam się ostatecznym złożeniem manuskryptu i wysłaniem do redakcji czasopisma oraz współpracą z redakcją w udzielaniu odpowiedzi na recenzje.

**H.7.    Sawicka Ewa, Saczko Jolanta, Kulbacka Julita, Szydełko Martyna, Szymańska Beata, Piwowar Agnieszka:** The influence of interaction between cadmium with  $17\beta$ -estradiol, 2-methoxyestradiol and  $16\alpha$ -hydroxyestrone on viability and p-glycoprotein in ovarian cancer cell line. *International Journal of Molecular Sciences*, 2022, vol. 23, nr 5, art.2628 [17 s.], DOI:10.3390/ijms23052628

**IF: 5,600      MNiSW : 140    praca oryginalna    autor korespondencyjny**

Mój wkład w powstanie powyższej publikacji polegał na opracowaniu koncepcji badania, współdziałanie w wykonaniu badań, przeprowadzeniu analiz statystycznych, interpretacji wyników badań, przygotowaniu pierwszej wersji manuskryptu. Jako autor korespondencyjny

zajmowałam się ostatecznym złożeniem manuskryptu i wysłaniem do redakcji czasopisma oraz współpracą z redakcją w udzielaniu odpowiedzi na recenzje i korekcie manuskryptu

**H.8. Sawicka Ewa**, Kulbacka Julita, Drąg-Zalesińska Małgorzata, Woźniak Arkadiusz, Piwowar Agnieszka: Effect of interaction between chromium(VI) with 17 $\beta$ -estradiol and its metabolites on breast cancer cell lines MCF-7/WT and MDA-MB-175-VII: preliminary study. *Molecules*, 2023, vol. 28, nr 6, art.2752 [25 s.], DOI:10.3390/molecules28062752

***IF: 4,600 MNiSW: 140 praca oryginalna autor korespondencyjny***

Mój wkład w powstanie tej publikacji polegał na opracowaniu koncepcji tematu, ustaleniu celu badania, wyborze metod badawczych, opracowaniu technik do badań na liniach komórkowych, ustalaniu zakresu dawek badanych związków, prowadzeniu analiz laboratoryjnych, opracowaniu statystycznym, przygotowaniu manuskryptu pracy, opracowaniu piśmiennictwa, złożeniu manuskryptu, odpowiedziach na recenzje i korespondencją z redakcją czasopisma

## II. WYKAZ AKTYWNOŚCI NAUKOWEJ ALBO ARTYSTYCZNEJ

1. Wykaz opublikowanych monografii naukowych (z zaznaczeniem pozycji niewymienionych w pkt I.1) -nie dotyczy
2. **Wykaz opublikowanych rozdziałów w monografiach naukowych.**
  - 2.1. Przed uzyskaniem stopnia doktora-nie dotyczy
  - 2.2. **Po uzyskaniu stopnia doktora:**
    - Długosz Anna, Średnicka Dorota, **Sawicka Ewa**, Boratyński Jacek: Badanie interakcji leków immunosupresyjnych z fluorkiem sodu, W: Wybrane zagadnienia interakcji ksenobiotyków, (red.) Barbara Zielińska-Psuja, Jerzy Orłowski, Poznań 2007, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, s. 9-11, ISBN 978-83-60187-89-0
    - Szymańska Beata, **Sawicka Ewa**, Długosz Anna: Wstępna ocena wpływu środowiska na zapadalność na raka pęcherza moczowego u pacjentów z Dolnego Śląska, W: Cywilizacyjne zagrożenia zdrowia człowieka. Wyzwania dla edukacji i profilaktyki, (red.) Halina Król, Elżbieta Cieśla, Mariola Wojciechowska, Kielce 2016, Uniwersytet Jana Kochanowskiego, s. 105-121, ISBN 978-83-65139-33-7



- Roik Joanna, **Sawicka Ewa**: Fluor - pomaga czy truje?, W: Trucizny, trucicielki i truciele : medyczne i kulturowe aspekty trucia na przestrzeni dziejów, (red.) Walentyna Korpalska, Wojciech Ślusarczyk, Roksana Wilczyńska, Bydgoszcz 2017, Dział Wydawnictw Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera, s. 109-117, ISBN 978-83-946672-4-5, [Publikacja w wydawnictwie spoza listy MNiSW]
- Guzy Kamil, **Sawicka Ewa**: Truciciel zawieszony w powietrzu, W: Trucizny, trucicielki i truciele : medyczne i kulturowe aspekty trucia na przestrzeni dziejów, (red.) Walentyna Korpalska, Wojciech Ślusarczyk, Roksana Wilczyńska, Bydgoszcz 2017, Dział Wydawnictw Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera, s. 119-130, ISBN 978-83-946672-4-5, [Publikacja w wydawnictwie spoza listy MNiSW]
- Woźniak Arkadiusz, **Sawicka Ewa**: Włosy jako materiał badawczy w badaniach toksykologicznych post factum i post mortem, W: Trucizny, trucicielki i truciele : medyczne i kulturowe aspekty trucia na przestrzeni dziejów, (red.) Walentyna Korpalska, Wojciech Ślusarczyk, Roksana Wilczyńska, Bydgoszcz 2017, Dział Wydawnictw Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera, s. 131-139, ISBN 978-83-946672-4-5, [Publikacja w wydawnictwie spoza listy MNiSW]
- Szydełko Martyna, **Sawicka Ewa**: Agatha Christie - ekspertka od trucizn, W: Trucizny, trucicielki i truciele : medyczne i kulturowe aspekty trucia na przestrzeni dziejów, (red.) Walentyna Korpalska, Wojciech Ślusarczyk, Roksana Wilczyńska, Bydgoszcz 2017, Dział Wydawnictw Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera, s. 189-197, ISBN 978-83-946672-4-5, [Publikacja w wydawnictwie spoza listy MNiSW]
- Wesołowski Artur, **Sawicka Ewa**: Królowe trucicielki. Trucizna w służbie kobiet na dworach królewskich Europy, W: Trucizny, trucicielki i truciele : medyczne i kulturowe aspekty trucia na przestrzeni dziejów, (red.) Walentyna Korpalska, Wojciech Ślusarczyk, Roksana Wilczyńska, Bydgoszcz 2017, Dział Wydawnictw Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera, s. 49-62, ISBN 978-83-946672-4-5, [Publikacja w wydawnictwie spoza listy MNiSW]

### 3. Wykaz członkostwa w redakcjach naukowych monografii.-nie dotyczy

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

##### 4.1. Przed doktoratem :

Oryginalne pełnotekstowe prace naukowe -w czasopismach bez „impact factor”:

- Długosz Anna, **Sawicka Ewa**: The chemoprotective effect of coenzyme Q on lipids in the paint and lacquer industry workers, International Journal of Occupational Medicine and Environmental Health, 1998, vol. 11, nr 2, s. 153-163
- **Sawicka Ewa**, Lembas-Bogaczyk Jadwiga, Kuźniar Jakub, Długosz Anna: Enzymuria in antibiotic therapy of acute infections, Roczniki Akademii Medycznej w Białymstoku = Annales Academiae Medicae Bialostocensis, 1999, vol. 44, s. 111-118
- Długosz Anna, **Sawicka Ewa**: Badanie peroksydacji lipidów i wskaźników aterogenności u pracowników narażonych na mieszaniny ksenobiotyków przy produkcji substancji żywiczych i ksantogenianu, Bromatologia i Chemia Toksykologiczna, 2001, vol. 34, nr 4, s. 297-303

Prace poglądowe

- Długosz Anna, **Sawicka Ewa**: Środki chemoprotekcyjne w toksykologii i terapii, Farmacja Polska, 1997, vol. 53, nr 9, s. 393-398

##### 4.2. Po uzyskaniu stopnia doktora

Oryginalne pełnotekstowe prace naukowe - w czasopismach **posiadających** „**impact factor**” (nie wymieniam pozycji, które wcześniej wykazano w pkt.I.2 jako cykl publikacji do osiągnięcia naukowego)

- Długosz Anna, **Sawicka Ewa**, Marchewka Zofia: Styrene and ethylene glycol have a synergetic effect on lipid peroxidation that is better protected than repaired by CoQ10, Toxicology in Vitro, 2005, vol. 19, nr 5, s. 581-588, DOI:10.1016/j.tiv.2005.03.005
- **Sawicka Ewa**, Długosz Anna, Poręba Krystyna, Chowaniec Agata: Dissimilar effects of cisplatin and the pyridopyrazolopyrimidine derivative KP972 on free

radicals, *Advances in Clinical and Experimental Medicine*, 2009, vol. 18, nr 6, s. 551-557

- **Sawicka Ewa**, Średnicka Dorota, Długosz Anna: Baicalin inhibits free radicals processes initiated by chromium ions, *Acta Poloniae Pharmaceutica*, 2010, vol. 67, nr 6, s. 706-709
- **Sawicka Ewa**, Długosz Anna, Jędrzejczyk Joanna: Antioxidative enzyme activities after exposure to KP972 and cisplatin, *Advances in Clinical and Experimental Medicine*, 2011, vol. 20, nr 5, s. 591-597
- **Sawicka Ewa**, Długosz Anna, Rembacz Krzysztof P., Guzik Anna: The effects of coenzyme Q10 and baicalin in cisplatin-induced lipid peroxidation and nitrosative stress, *Acta Poloniae Pharmaceutica*, 2013, vol. 70, nr 6, s. 977-985
- Szymańska Beata, Pawlik Krzysztof J., **Sawicka Ewa**, Dembowski Janusz, Kowal Paweł, Zdrojowy Romuald, Długosz Anna: Evaluation of NMP22 in bladder cancer patients sensitive to environmental toxins, *Advances in Clinical and Experimental Medicine*, 2017, vol. 26, nr 7, s. 1069-1075, DOI:10.17219/acem/63156
- Szymańska Beata, **Sawicka Ewa**, Guzik Anna, Zdrojowy Romuald, Długosz Anna: The diagnostic value of nuclear matrix proteins in bladder cancer in the aspect of environmental risk from carcinogens, *BioMed Research International*, 2017, vol. 2017, art.9643139 [11 s.], DOI:10.1155/2017/9643139
- **Sawicka Ewa**, Kartuszyńska Paulina, Kuczyńska Halina, Piwowar Agnieszka: A retrospective observational study on patients intoxicated by drugs and other xenobiotics, *International Journal of Occupational Medicine and Environmental Health*, 2019, vol. 32, nr 4, s. 489-501, DOI:10.13075/ijom.1896.01344
- Szymańska Beata, **Sawicka Ewa**, Matuszewski Michał, Dembowski Janusz, Piwowar Agnieszka: The dependence between urinary levels of angiogenesis factors, 8-iso-prostaglandin F<sub>2α</sub>, γ-synuclein, and interleukin-13 in patients with bladder cancer: a pilot study, *Journal of Oncology*, 2020, vol. 2020, art.4848752 [11 s.], DOI:10.1155/2020/4848752
- **Sawicka Ewa**, Kratz Ewa Maria, Szymańska Beata, Guzik Anna, Wesołowski Artur, Kowal Paweł, Pawlik-Sobecka Lilla, Piwowar Agnieszka: Preliminary study on selected markers of oxidative stress, inflammation and angiogenesis in patients with bladder cancer, *Pathology & Oncology Research*, 2020, vol. 26, nr 2, s. 821-831, DOI:10.1007/s12253-019-00620-5

- Szymańska Beata, **Sawicka Ewa**, Jurkowska Karolina, Matuszewski Michał, Dembowski Janusz, Piwowar Agnieszka: The relationship between interleukin-13 and angiogenin in patients with bladder cancer, *Journal of Physiology and Pharmacology*, 2021, vol. 72, nr 4, s. 615-622, DOI:10.26402/jpp.2021.4.13
- Wigner Paulina, Szymańska Beata, Bijak Michał, **Sawicka Ewa**, Kowal Paweł, Marchewka Zofia, Saluk-Bijak Joanna: Oxidative stress parameters as biomarkers of bladder cancer development and progression, *Scientific Reports*, 2021, vol. 11, art.15134 [11 s.], DOI:10.1038/s41598-021-94729-w
- Boszkiewicz Kamila, Moreira Helena, **Sawicka Ewa**, Szyjka Anna, Piwowar Agnieszka: The effect of metalloestrogens on the effectiveness of aromatase inhibitors in a hormone-dependent breast cancer cell model, *Cancers*, 2023, vol. 15, nr 2, art.457 [18 s.], DOI:10.3390/cancers15020457

Oryginalne pełnotekstowe prace naukowe- w czasopismach **nie posiadających „impact factor”**

- **Sawicka Ewa**, Długosz Anna: The inhibition of synergistic action of combined styrene and N,N-dimethylaniline exposure on lipids peroxidation, *Acta Toxicologica*, 2004, vol. 12, nr 2, s. 121-126
- Długosz Anna, Kuźniar Jakub, **Sawicka Ewa**, Marchewka Zofia, Lembas-Bogaczyk Jadwiga, Sajewicz Waldemar, Boratyńska Maria: Oxidative stress and coenzyme Q10 supplementation in renal transplant recipients, *International Urology and Nephrology*, 2004, vol. 36, nr 2, s. 253-258
- **Sawicka Ewa**, Długosz Anna, Przybylska Dorota: The effect of cyclosporin A on free radical processes and interactions with antioxidants, *Advances in Clinical and Experimental Medicine*, 2006, vol. 15, nr 3, s. 435-444
- **Sawicka Ewa**, Średnicka Dorota, Długosz Anna: Scutellaria baicalensis inhibits lipid peroxidation caused by chromium in human erythrocytes, *Advances in Clinical and Experimental Medicine*, 2008, vol. 17, nr 5, s. 539-544
- **Sawicka Ewa**, Długosz Anna: Toluene and p-xylene mixture exerts antagonistic effect on lipid peroxidation in vitro, *International Journal of Occupational Medicine and Environmental Health*, 2008, vol. 21, nr 3, s. 201-209

- **Sawicka Ewa**, Długosz Anna, Roszkowska Anna: Synergistyczne działanie wyciągu z tarczycy bajkalskiej i koenzymu Q10, *Bromatologia i Chemia Toksykologiczna*, 2009, vol. 42, nr 1, s. 59-64
- Długosz Anna, **Sawicka Ewa**, Szymańska Beata, Marchewka Zofia, Kowalczyk Dorota: Wpływ przewlekłego narażenia na siarkowodór na wydalanie siarczanów i n-acetylo- $\beta$ -D-glukozaminidazy z moczem, *Bromatologia i Chemia Toksykologiczna*, 2010, vol. 43, nr 1, s. 73-78
- **Sawicka Ewa**, Długosz Anna, Średnicka Dorota: Działanie łączne wyciągu z tarczycy bajkalskiej i koenzymu Q10 w stresie oksydacyjnym wywołanym związkami chromu, *Medycyna Środowiskowa -Environmental Medicine*, 2010, vol. 13, nr 1, s. 72-77
- Frączkowska Kaja, Kopaczyńska Marta, **Sawicka Ewa**, Długosz Anna: Wpływ koenzymu Q10 na stres oksydacyjny komórki indukowany ksenobiotykami, *Acta Bio-Optica et Informatica Medica, Inżynieria Biomedyczna*, 2013, vol. 19, nr 4, s. 196-204
- Wesołowski Artur, Woźniak Arkadiusz, **Sawicka Ewa**: Pozaapteczna sprzedaż leków OTC - opinie pacjentów podstawowej opieki zdrowotnej na temat wybranych zagadnień, *Farmacja Polska*, 2015, vol. 71, nr 11, s. 665-669
- Jurkowska Karolina, Kaszczyszyn Małgorzata, Kowalczyk Katarzyna, Okoń Piotr, **Sawicka Ewa**: Powszechność oraz sposoby stosowania popularnych leków przeciwbólowych: kwasu acetylosalicylowego, ibuprofenu i paracetamolu (badanie ankietowe), *Farmacja Polska*, 2016, vol. 72, nr 10, s. 638-643

Prace pogładowe w czasopismach posiadających „impact factor” (nie wymieniam pozycji, które wcześniej wykazano w pkt.I.2 jako cykl publikacji do osiągnięcia naukowego)

- **Sawicka Ewa**, Lisowska Agnieszka, Kowal Paweł, Długosz Anna: Rola stresu oksydacyjnego w raku pęcherza moczowego, *Postępy Higieny i Medycyny Doświadczalnej*, 2015, vol. 69, s. 744-752, DOI:10.5604/17322693.1160361
- Saczko Jolanta, Michel Olga, Chwiłkowska Agnieszka, **Sawicka Ewa**, Mączyńska Justyna, Kulbacka Julita: Estrogen receptors in cell membranes: regulation and signaling, *Advances in Anatomy Embryology and Cell Biology*, 2017, vol. 227, s. 93-105, DOI:10.1007/978-3-319-56895-9\_6

- Jurkowska Karolina, Kratz Ewa Maria, **Sawicka Ewa**, Piwowar Agnieszka: The impact of metalloestrogens on the physiology of male reproductive health as a current problem of the XXI century, *Journal of Physiology and Pharmacology*, 2019, vol. 70, nr 3, s. 337-355, DOI:10.26402/jpp.2019.3.02
- Boszkiewicz Kamila, **Sawicka Ewa**, Piwowar Agnieszka: The impact of xenoestrogens on effectiveness of treatment for hormone-dependent breast cancer - current state of knowledge and perspectives for research, *Annals of Agricultural and Environmental Medicine*, 2020, vol. 27, nr 4, s. 526-534, DOI:10.26444/aaem/124165
- **Sawicka Ewa**, Boszkiewicz Kamila, Wolniak Martyna, Piwowar Agnieszka: Znaczenie ekspozycji środowiskowej na wybrane ksenoestrogeny w patogenezie raka piersi, *Postępy Higieny i Medycyny Doświadczalnej*, 2020, vol. 74, s. 155-170, DOI:10.5604/01.3001.0014.1542

Prace poglądowe w czasopismach **nie posiadających „impact factor”**

- **Sawicka Ewa**, Długosz Anna: Koenzym Q10 jako antyoksydant w chorobach przyzębia, *Art of Dentistry*, 2012, vol. 10, nr 2, s. 144-150
- **Sawicka Ewa**, Długosz Anna: Koenzym Q10 i jego rola w leczeniu chorób przyzębia, *Asystentka i Higienistka Stomatologiczna*, 2012, vol. 7, nr 2, s. 69-72
- Guzik Anna, **Sawicka Ewa**, Długosz Anna: Rola estrogenów i czynników środowiskowych w raku prostaty, *Bromatologia i Chemia Toksykologiczna*, 2014, vol. 47, nr 1, s. 57-63
- Tomczyńska Małgorzata, Saluk Joanna, **Sawicka Ewa**: Estrogenne działanie kadmu i glinu, *Problemy Higieny i Epidemiologii*, 2016, vol. 97, nr 1, s. 1-5
- **Sawicka Ewa**, Wolniak Martyna, Piwowar Agnieszka: Mechanizmy oporności wielolekowej nowotworów, ze szczególnym uwzględnieniem raka piersi, *Farmacja Polska*, 2018, vol. 74, nr 8, s. 500-504
- Jurkowska Karolina, **Sawicka Ewa**, Piwowar Agnieszka: Chrom - pierwiastek już dobrze znany czy wciąż nieznan - dwa oblicza działania, *Farmacja Polska*, 2019, vol. 75, nr 4, s. 208-218

- **Sawicka Ewa**, Jurkowska Karolina, Piwowar Agnieszka: Estrogenowe działanie chromu - ważny metaloestrogen w modulowaniu szlaków endokrynych, *Farmacja Polska*, 2019, vol. 75, nr 7, s. 357-364, DOI:10.32383/farmpol/116118
- Janiak Anna, Wojtysiak Paulina, Woźniak Anna, **Sawicka Ewa**: Chemoprewencja raka piersi, *Farmacja Polska*, 2022, vol. 78, nr 10, s. 580-588, DOI:10.32383/farmpol/157508

5. **Wykaz osiągnięć projektowych, konstrukcyjnych, technologicznych (z zaznaczeniem pozycji niewymienionych w pkt I.3).**-nie dotyczy
6. **Wykaz publicznych realizacji dzieł artystycznych (z zaznaczeniem pozycji niewymienionych w pkt I.3).**-nie dotyczy
7. **Wykaz wystąpień na krajowych lub międzynarodowych konferencjach naukowych lub artystycznych, z wyszczególnieniem przedstawionych wykładów na zaproszenie i wykładów plenarnych.**

Brałam udział w **69** konferencjach, w tym **14** stanowiło konferencje międzynarodowe. Konferencje, na których przedstawiałam wykłady na zaproszenie i wykłady plenarne zostały „wyłuszczone”

#### **Przed uzyskaniem stopnia doktora**

- 1 **Sawicka Ewa**, Lembas-Bogaczyk Jadwiga, Marchewka Zofia, Sajewicz Waldemar, Kuźniar Jakub, Długosz Anna, Boratyńska Maria, Klinger Marian: Coenzyme Q10 decreases the oxidative stress in renal transplant recipients - the preliminary own observations, *Nephrology Dialysis Transplantation*, 2000, vol. 15, nr 9, A280, [European Renal Association, European Dialysis and Transplant Association Annual Congress; First Combined Congress with European Kidney Research Association. Nice (France), 17-20 September 2000. Abstracts]
- 2 Marchewka Zofia, Długosz Anna, **Sawicka Ewa**, Lembas-Bogaczyk Jadwiga: The influence of coenzyme Q on some biochemical parameters in workers at occupational exposure, *Toxicology Letters*, 1998, vol. 95, nr 1001 suppl., s. 75, [International Congress of Toxicology - ICT VIII. Paris, 5-9 July 1998]
- 3 Lembas-Bogaczyk Jadwiga, **Sawicka Ewa**, Jacyszyn Kazimierz, Długosz Anna: Effect of carbon disulphide on workers additionally exposed on metals, *Pharmacology and Toxicology*, 1997, vol. 80, nr suppl.3, 93 poz.P3-24, [XXXVI European Congress of Toxicology - EUROTOX'97 "Diversification in toxicology: man and environment". Aarhus (Denmark), June 25-28, 1997.Abstracts]

- 4 Marchewka Zofia, Lembas-Bogaczyk Jadwiga, **Sawicka Ewa**, Długosz Anna: N-acetylo-beta-D-glukozaminidaza i jej izoenzymy w ocenie nefrotoksyczności antybiotyków aminoglikozydowych i cytostatyków, *Acta Poloniae Toxicologica*, 1996, vol. 4, nr suppl., 178 poz.BT.P-22, [VI Zjazd Naukowy Polskiego Towarzystwa Toksykologicznego "Toksykologia a zagrożenia cywilizacyjne". Nałęczów, 9-11 września 1996 roku]
- 5 **Sawicka Ewa**, Marchewka Zofia, Lembas-Bogaczyk Jadwiga, Długosz Anna: Enzymuria w ocenie nefrotoksyczności wankomycyny, *Acta Poloniae Toxicologica*, 1996, vol. 4, nr suppl., 175 poz.BT.P-19, [VI Zjazd Naukowy Polskiego Towarzystwa Toksykologicznego "Toksykologia a zagrożenia cywilizacyjne". Nałęczów, 9-11 września 1996 roku]
- 6 Kuźniar Jakub, Szewczyk Zenon, Lembas-Bogaczyk Jadwiga, Marchewka Zofia, Kuźniar Tomasz J., **Sawicka Ewa**: Relationship between the intensity of renal leukocyte elastase (EL) deposits and enzymuria in patients with glomerulopathies (GN), *Nephrology Dialysis Transplantation*, 1994, vol. 9, nr 7, s. 894, [EDTA-ERA 31st Annual Congress. Vienna, Austria, 3-6 July 1994]
- 7 Lembas-Bogaczyk Jadwiga, Marchewka Zofia, **Sawicka Ewa**: Systemowa analiza interakcji niektórych ekotoksyn związanych z zawodowym narażeniem na disiarczek węgla, *Acta Poloniae Toxicologica*, 1993, vol. 1, nr suppl.1, 58-59 poz.TS.P-38, [V Zjazd Naukowy Polskiego Towarzystwa Toksykologicznego "Toksykologia w służbie społeczeństwa". Kraków, 13-15 września 1993 roku]
- 8 Długosz Anna, **Sawicka Ewa**: Badanie wpływu styrenu i glikolu etylenowego na peroksydację lipidową i ocena roli koenzymu Q<sub>10</sub>, W: VII Konferencja Naukowa "Skutki zdrowotne skażenia środowiskowego" - XXV-lecie Polskiego Towarzystwa Toksykologicznego. Augustów, 22-25 czerwiec 2003, s. 122
- 9 Długosz Anna, **Sawicka Ewa**, Lembas-Bogaczyk Jadwiga, Marchewka Zofia, Sajewicz Waldemar, Kuźniar Jakub, Boratyńska Maria: The preliminary evaluation of coenzyme Q<sub>10</sub> treatment in renal transplant recipients, W: Second Conference of the International Coenzyme Q<sub>10</sub> Association. Frankfurt (Germany), December 1-3, 2000. Programme and abstracts 2000, s. 102-103
- 10 Bogaczyk-Lembas Jadwiga, Marchewka Zofia, **Sawicka Ewa**, Długosz Anna: Wpływ narażenia zawodowego na gospodarkę lipidową i peroksydację lipidów, W: VII Naukowy Zjazd Polskiego Towarzystwa Toksykologicznego. Międzyzdroje, 31. maja - 02. czerwca 1999. Materiały zjazdowe, [Szczecin] 1999, Oficyna Wydawnicza Margraf, 272 poz.R-6.06
- 11 Długosz Anna, **Sawicka Ewa**, Marchewka Zofia, Lembas-Bogaczyk Jadwiga, Sajewicz Waldemar, Kuźniar Jakub: Badania nad chemoprotekcyjnymi własnościami koenzymu Q<sub>10</sub>, W: VII Naukowy Zjazd Polskiego Towarzystwa Toksykologicznego. Międzyzdroje, 31. maja - 02. czerwca 1999. Materiały zjazdowe, [Szczecin] 1999, Oficyna Wydawnicza Margraf, 65 poz.R-2.08
- 12 Kuźniar Jakub, Falkiewicz Krzysztof, Czyż Wojciech, Lembas-Bogaczyk Jadwiga, Marchewka Zofia, **Chądyńska Ewa**: Enzymuria i beta<sub>2</sub>-mikroglobulinuria u chorych po transplantacji nerki, W: VI Konferencja Naukowo-Szkoleniowa Polskiego Towarzystwa Nefrologicznego. Wrocław, 7-8 wrzesień 1991 r. Materiały naukowe, streszczenia 1991, poz.2.7
- 13 Marchewka Zofia, Jacyszyn Kazimierz, **Chądyńska Ewa**: Enzymuria w stanach patologicznych nerek oraz jako wskaźnik nefrotoksyczności antybiotykoterapii, W: IV Zjazd



### **Po uzyskaniu stopnia doktora**

1. Woźniak Arkadiusz, **Sawicka Ewa**, Kulbacka Julita, Drąg-Zalesińska Małgorzata, Długosz Anna, Saczko Jolanta: The influence of metalloestrogens (chromium VI and chromium III) on the mitochondrial activity of estrogen dependent wild type breast adenocarcinoma cells (MCF-7/WT), *Acta Biochimica Polonica*, 2016, vol. 63, nr suppl.1, 56 poz.P6.18, [X Parnas Conference - Young Scientist Forum "Molecules in the living cell and innovative medicine". Wrocław (Poland), 10-12 July 2016. Abstracts]
2. Długosz Anna, **Sawicka Ewa**: Badanie wpływu cyklosporyny i koenzymu Q<sub>10</sub> na stres oksydacyjny po przeszczepie nerki, *Problemy Terapii Monitorowanej*, 2003, vol. 14, nr suppl.1, s. 60, [VIII Ogólnopolski Zjazd Polskiego Towarzystwa Terapii Monitorowanej "Jak leczyć bezpiecznie i skutecznie". Wrocław, 23-25 października 2003 r.]
3. **Sawicka Ewa**, Radomska S., Długosz Anna: Badanie interakcji antyoksydantów ze związkami chromu, *Acta Toxicologica*, 2008, vol. 16, nr suppl., 97 poz.P75, [IX Krajowy Zjazd Polskiego Towarzystwa Toksykologicznego, jubileusz 30-lecia Polskiego Towarzystwa Toksykologicznego. Szczyrk, 8-12 września 2008. Streszczenia komunikatów naukowych]
4. **Sawicka Ewa**, Długosz Anna, Marchewka Zofia, Kuźniar Jakub: The mixture of p-xylene and toluene gives antagonistic effect on lipids peroxidation in vitro, *Toxicology Letters*, 2006, vol. 164, S132-S133 poz.P7-07, [EUROTOX 2006 - 43rd Congress of the European Societies of Toxicology, 6th Congress of Toxicology in Developing Countries. Cavtat, Croatia, 20-24 September 2006]
5. Długosz Anna, **Sawicka Ewa**, Piotrowska Dorota: Various biological effects of combined low doses of hydrocarbons and alcohols, *Toxicology Letters*, 2005, vol. 158, nr suppl.1, S183-S184 poz.P14-27, [Abstracts of the 42nd Congress of the European Societies of Toxicology - Eurotox 2005. Cracow (Poland), September, 11th-14th, 2005]
6. Gądek Łukasz, Kłak Klaudia, **Sawicka Ewa**: Potencjalne właściwości antynowotworowe metforminy, W: VII Ogólnopolska Konferencja Naukowa "Współczesne zastosowanie metod analitycznych w farmacji i medycynie". Wrocław, 15 grudnia 2022 roku. Książka abstraktów, Wrocław 2022, s. 39
7. Kubiak Natalia, Kuta Katarzyna, **Sawicka Ewa**: Kodeina - dyskusyjny lek, W: VII Ogólnopolska Konferencja Naukowa "Współczesne zastosowanie metod analitycznych w farmacji i medycynie". Wrocław, 15 grudnia 2022 roku. Książka abstraktów, Wrocław 2022, s. 42
8. Nowak Mateusz, Nast Aleksandra, **Sawicka Ewa**, Czwojdzinski Eddie: Aktywność onkostatyczna melatoniny, W: VI Ogólnopolska Konferencja Naukowa "Współczesne zastosowanie metod analitycznych w farmacji i medycynie". Wrocław, 03 grudnia 2021 r. Książka abstraktów, Wrocław 2021, s. 34
9. **Sawicka Ewa**, Stasiak Sara, Piwowar Agnieszka: Wpływ metaloestrogenów i estrogenów na ekspresję kaspaz w linii komórkowej raka piersi, W: XIII Konferencja Szkoleniowo-Naukowa Polskiego Towarzystwa Toksykologicznego. Gdańsk - On-line, 16-17.09.2021. Materiały konferencyjne, Gdańsk 2021, 74 poz.P-21

10. Wojtysiak Paulina, Potograbska Anna, Wolska Julianna, Lubaszka Katarzyna, **Sawicka Ewa**, Czwojdzinski Eddie: Metody analizowania antydepresantów jako składnika skażenia środowiska, W: VI Ogólnopolska Konferencja Naukowa "Współczesne zastosowanie metod analitycznych w farmacji i medycynie". Wrocław, 03 grudnia 2021 r. Książka abstraktów, Wrocław 2021, s. 38
11. Boszkiewicz Kamila, **Sawicka Ewa**, Piwowar Agnieszka: The impact of xenoestrogens on the effectiveness of treatment of hormone-dependent breast cancer, W: 4th International Wrocław Scientific Meetings. Wrocław, 09-10 October 2020, (red.) Julita Kulbacka, Nina Rembiałkowska, Joanna Weźgowiec, Wrocław 2020, Wydawnictwo Naukowe TYGIEL sp. z o.o., s. 88-90, ISBN 978-83-66489-37-0
12. Boszkiewicz Kamila, **Sawicka Ewa**, Piwowar Agnieszka: Zastosowanie suplementów diety i leków OTC z fitoestrogenami w łagodzeniu objawów menopauzy - analiza rynku aptecznego w Polsce, W: V Ogólnopolska Konferencja Naukowa "Współczesne zastosowanie metod analitycznych w farmacji i medycynie". [Online], 27 listopada 2020 r. Książka abstraktów 2020, s. 18-19
13. Kurzyna Wiktoria, Matyśkiewicz Paulina, Ligenza Aneta, Milczanowska Anna, **Sawicka Ewa**: Effectiveness and toxicity of supplements containing red yeast rice and Monacolin K, W: 4th International Wrocław Scientific Meetings. Wrocław, 09-10 October 2020, (red.) Julita Kulbacka, Nina Rembiałkowska, Joanna Weźgowiec, Wrocław 2020, Wydawnictwo Naukowe TYGIEL sp. z o.o., s. 154, ISBN 978-83-66489-37-0
14. Starzyńska A., Stasiak S., Trukan A., **Sawicka Ewa**: Contamination of the API with nitrosamines, W: 4th International Wrocław Scientific Meetings. Wrocław, 09-10 October 2020, (red.) Julita Kulbacka, Nina Rembiałkowska, Joanna Weźgowiec, Wrocław 2020, Wydawnictwo Naukowe TYGIEL sp. z o.o., s. 225-226, ISBN 978-83-66489-37-0
15. Szczepańska Patrycja, Szafraniec Małgorzata, Witkowska Dominika, **Sawicka Ewa**: Toxicity of yohimbine - a drug used in erectile dysfunction and body-building supplements, W: 4th International Wrocław Scientific Meetings. Wrocław, 09-10 October 2020, (red.) Julita Kulbacka, Nina Rembiałkowska, Joanna Weźgowiec, Wrocław 2020, Wydawnictwo Naukowe TYGIEL sp. z o.o., s. 231-232, ISBN 978-83-66489-37-0
16. Szymańska Beata, Jurkowska Karolina, **Sawicka Ewa**, Matuszewski Michał, Dembowski Janusz, Piwowar Agnieszka: Analysis of interleukin 13 and angiogenin in patients with bladder cancer, W: 4th International Wrocław Scientific Meetings. Wrocław, 09-10 October 2020, (red.) Julita Kulbacka, Nina Rembiałkowska, Joanna Weźgowiec, Wrocław 2020, Wydawnictwo Naukowe TYGIEL sp. z o.o., s. 237-238, ISBN 978-83-66489-37-0
17. Bednarska Katarzyna, Czwojdzńska Marta, Sikorska Karolina, Baranowski Jakub, **Sawicka Ewa**: Oko jako narzędzie wczesnej diagnostyki choroby Alzheimera, W: IV Ogólnopolska Konferencja Naukowa "Współczesne zastosowanie metod analitycznych w farmacji i medycynie". Wrocław, 12 kwietnia 2019 r. Książka abstraktów 2019, [13], [[Dostęp 18.04.2019]. Dostępny w: <http://www.farmacja.wroclaw.pl/images/ksiazka%CC%A8z%CC%87ka-abstrakto%CC%81-wkwiecien%CC%81-2019.pdf>]
18. Czwojdzńska Marta, Bednarska Katarzyna, **Sawicka Ewa**: Nowoczesne metody wykrywania i identyfikacji koronawirusów u zwierząt, W: IV Ogólnopolska Konferencja Naukowa "Współczesne zastosowanie metod analitycznych w farmacji i medycynie". Wrocław, 12 kwietnia 2019 r. Książka abstraktów 2019, [18], [[Dostęp 18.04.2019].

Dostępny w: <http://www.farmacja.wroclaw.pl/images/ksia%CC%A8z%CC%87ka-abstrakto%CC%81w-kwiecien%CC%81-2019.pdf>

19. Jurkowska Karolina, Kratz Ewa Maria, **Sawicka Ewa**, Piwowar Agnieszka: Metalloestrogens as a new but important player in male infertility problem, W: 3rd Wroclaw Scientific Meetings. Wrocław, 1st-2nd March 2019, (red.) Julita Kulbacka, Nina Rembiałkowska, Joanna Weźgowiec, Wrocław 2019, Wydawnictwo Naukowe TYGIEL sp. z o.o., 83 poz.P29, ISBN 978-83-65932-64-8
20. Kowalska P., Kupaj B., Marciniak K., Raudner I., **Sawicka Ewa**: A new perspective on eye medicines application - colour-changing contact lenses, W: 3rd Wroclaw Scientific Meetings. Wrocław, 1st-2nd March 2019, (red.) Julita Kulbacka, Nina Rembiałkowska, Joanna Weźgowiec, Wrocław 2019, Wydawnictwo Naukowe TYGIEL sp. z o.o., 103 poz.P49, ISBN 978-83-65932-64-8
21. Kowalska P., Kupaj B., Marciniak K., Raudner I., **Sawicka Ewa**: Protective role of testosterone in the development of asthma, W: 3rd Wroclaw Scientific Meetings. Wrocław, 1st-2nd March 2019, (red.) Julita Kulbacka, Nina Rembiałkowska, Joanna Weźgowiec, Wrocław 2019, Wydawnictwo Naukowe TYGIEL sp. z o.o., 104 poz.P50, ISBN 978-83-65932-64-8
22. Ogorzałek M., Piątkowska P., **Sawicka Ewa**: When pharmaceuticals meet the microbiome - the importance of pharmacomicrobiomics, W: 3rd Wroclaw Scientific Meetings. Wrocław, 1st-2nd March 2019, (red.) Julita Kulbacka, Nina Rembiałkowska, Joanna Weźgowiec, Wrocław 2019, Wydawnictwo Naukowe TYGIEL sp. z o.o., 134 poz.P80, ISBN 978-83-65932-64-8
23. Synowiec Katarzyna, Szwed Karolina, Tomczak Aleksandra, **Sawicka Ewa**: Innowacyjny, zautomatyzowany system wyszukiwania nowych, potencjalnych leków roślinnych, W: IV Ogólnopolska Konferencja Naukowa "Współczesne zastosowanie metod analitycznych w farmacji i medycynie". Wrocław, 12 kwietnia 2019 r. Książka abstraktów 2019, [42], [[Dostęp 18.04.2019]. Dostępny w: <http://www.farmacja.wroclaw.pl/images/ksia%CC%A8z%CC%87ka-abstrakto%CC%81w-kwiecien%CC%81-2019.pdf>
24. Synowiec Katarzyna, Szwed Karolina, Tomczak Aleksandra, **Sawicka Ewa**: Jak szybko zapobiegać groźnym zatruciom pokarmowym? Wykrywania E. coli O157: H7 przy użyciu mikrowagi kwarcowej, W: IV Ogólnopolska Konferencja Naukowa "Współczesne zastosowanie metod analitycznych w farmacji i medycynie". Wrocław, 12 kwietnia 2019 r. Książka abstraktów 2019, [41], [[Dostęp 18.04.2019]. Dostępny w: <http://www.farmacja.wroclaw.pl/images/ksia%CC%A8z%CC%87ka-abstrakto%CC%81w-kwiecien%CC%81-2019.pdf>
25. Szwed K., Synowiec K., Tomczak A., **Sawicka Ewa**: Innovative method of treating Parkinson's disease. The implant that gives patients new life, W: 3rd Wroclaw Scientific Meetings. Wrocław, 1st-2nd March 2019, (red.) Julita Kulbacka, Nina Rembiałkowska, Joanna Weźgowiec, Wrocław 2019, Wydawnictwo Naukowe TYGIEL sp. z o.o., 171 poz.P117, ISBN 978-83-65932-64-8
26. Brodacka Jolanta, Brzezińska Aleksandra, Gołuchowska Justyna, Domagała Justyna, Głogowska Natalia, **Sawicka Ewa**: Telemedycyna jako użyteczne narzędzie w codziennej farmakoterapii choroby Parkinsona, W: III Ogólnopolska Konferencja Naukowa "Współczesne zastosowanie metod analitycznych w farmacji i medycynie". Wrocław, 9 kwietnia 2018 r. Książka abstraktów 2018, 22 poz.P5, [[Dostęp 12.04.2018]. Dostępny w:

<http://www.farmacja.wroclaw.pl/images/ksi%20C4%85%20C5%BCka%20abstrakt%20C3%B3w%20kwiecie%20C5%84%202018.pdf>

27. Głogowska Natalia, Domagała Justyna, Brzezińska Aleksandra, Brodacka Jolanta, Gołuchowska Justyna, **Sawicka Ewa**: Koniec z kluciem - najnowsze doniesienia o bezinwazyjnych metodach pomiaru glukozy, W: III Ogólnopolska Konferencja Naukowa "Współczesne zastosowanie metod analitycznych w farmacji i medycynie". Wrocław, 9 kwietnia 2018 r. Książka abstraktów 2018, 24 poz.P7, [[Dostęp 12.04.2018]. Dostępny w: <http://www.farmacja.wroclaw.pl/images/ksi%20C4%85%20C5%BCka%20abstrakt%20C3%B3w%20kwiecie%20C5%84%202018.pdf>
28. Jurkowska K., Kratz Ewa Maria, **Sawicka Ewa**, Piwowar Agnieszka: New view on association of xenoestrogens with male reproductive potential, W: 2nd Wrocław Scientific Meetings [Wrocław, 2nd March 2018], (red.) Julita Kulbacka, Joanna Weźgowiec, Nina Rembiałkowska, Wrocław 2018, Wydawnictwo Naukowe TYGIEL sp. z o.o., 72 poz.P18, ISBN 978-83-65932-02-0
29. Michalewska Liliana, Głogowska N., **Sawicka Ewa**, Piwowar Agnieszka: The role of 2-methoxyestradiol in oxidative stress induced by chromium compounds, W: 2nd Wrocław Scientific Meetings [Wrocław, 2nd March 2018], (red.) Julita Kulbacka, Joanna Weźgowiec, Nina Rembiałkowska, Wrocław 2018, Wydawnictwo Naukowe TYGIEL sp. z o.o., 85 poz.P29, ISBN 978-83-65932-02-0
30. Ogorzałek Marta, Czekajło Wojciech, **Sawicka Ewa**: Polimorfizm S-transferazy glutationowej M1 czynnikiem indukowanej karbamazepiną hepatotoksyczności - genotypowanie metodą PCR, W: III Ogólnopolska Konferencja Naukowa "Współczesne zastosowanie metod analitycznych w farmacji i medycynie". Wrocław, 9 kwietnia 2018 r. Książka abstraktów 2018, 32 poz.P15, [[Dostęp 12.04.2018]. Dostępny w: <http://www.farmacja.wroclaw.pl/images/ksi%20C4%85%20C5%BCka%20abstrakt%20C3%B3w%20kwiecie%20C5%84%202018.pdf>
31. Synowiec Katarzyna, Szwed Karolina, Tomczak Aleksandra, Zdunek Aleksandra, **Sawicka Ewa**: Jak oszukują narkomani? Metody fałszowania testów na narkotyki i sposoby ich rozpoznania, W: III Ogólnopolska Konferencja Naukowa "Współczesne zastosowanie metod analitycznych w farmacji i medycynie". Wrocław, 9 kwietnia 2018 r. Książka abstraktów 2018, 41 poz.P24, [[Dostęp 12.04.2018]. Dostępny w: <http://www.farmacja.wroclaw.pl/images/ksi%20C4%85%20C5%BCka%20abstrakt%20C3%B3w%20kwiecie%20C5%84%202018.pdf>
32. Szymańska Beata, **Sawicka Ewa**, Długosz Anna, Dembowski Janusz, Matuszewski Michał, Piwowar Agnieszka: Assessment of the usefulness of Nuclear Matrix Protein 22 and Bladder Cancer 4 in the diagnosis of bladder cancer, W: 2nd Wrocław Scientific Meetings [Wrocław, 2nd March 2018], (red.) Julita Kulbacka, Joanna Weźgowiec, Nina Rembiałkowska, Wrocław 2018, Wydawnictwo Naukowe TYGIEL sp. z o.o., 111 poz.P52, ISBN 978-83-65932-02-0
33. Wójcik W., Wolniak M., Zdybel K., **Sawicka Ewa**, Piwowar Agnieszka: The role of interaction of estrogens with xenoestrogens in hormone-dependent cancers in women, W: 2nd Wrocław Scientific Meetings [Wrocław, 2nd March 2018], (red.) Julita Kulbacka, Joanna Weźgowiec, Nina Rembiałkowska, Wrocław 2018, Wydawnictwo Naukowe TYGIEL sp. z o.o., 119 poz.P60, ISBN 978-83-65932-02-0
34. Gielniak Monika, Guzy Kamil, **Sawicka Ewa**: "Wszystko jest trucizną", zatrucia lekowe na Oddziale Toksykologii DSS im. Tadeusza Marciniaka we Wrocławiu, W: Konferencja

- Naukowa "Wpływ związków toksycznych na zdrowie ludzi i zwierząt". Wrocław, 30.03.2017 r. Książka abstraktów 2017, 13 poz.4
35. **Sawicka Ewa**, Kulbacka Julita, Saczko Jolanta, Roik Joanna, Szydełko Martyna, Drąg-Zalesińska Małgorzata, Długosz Anna: Rola estrogenów w komórkach raka jajnika SKOV-3 eksponowanych na Cr(VI), W: Konferencja Szkoleniowo-Naukowa Polskiego Towarzystwa Toksykologicznego "Różne oblicza toksykologii". Puławy, 19-22 września 2017 r. Materiały konferencyjne 2017, 120 poz.P I-24
  36. Szydełko Martyna, Roik Joanna, Kulbacka Julita, **Sawicka Ewa**: Wpływ estradiolu i jego metabolitów na komórki raka jajnika eksponowane na związki chromu i kadmu, W: I Wrocławskie Spotkania Naukowe. Wrocław, 3 marca 2017 r., (red.) Julita Kulbacka, Anna Choromańska, Joanna Weźgowiec, Lublin 2017, Wydawnictwo Naukowe TYGIEL sp. z o.o., 40 poz.O14, ISBN 978-83-65598-44-8
  37. Szymańska Beata, **Sawicka Ewa**, Długosz Anna: Markery ekspozycji środowiskowej w raku pęcherza, W: Konferencja Szkoleniowo-Naukowa Polskiego Towarzystwa Toksykologicznego "Różne oblicza toksykologii". Puławy, 19-22 września 2017 r. Materiały konferencyjne 2017, 119 poz.P I-23
  38. Kowalczyk Katarzyna, Jurkowska Karolina, Kaszczyszyn Małgorzata, Okoń Piotr, **Sawicka Ewa**: Rola witaminy K<sub>2</sub> w suplementacji witaminą D<sub>3</sub> i preparatami wapnia, W: II Ogólnopolska Konferencja Naukowa "Współczesne zastosowanie substancji pochodzenia naturalnego w farmacji i medycynie". Wrocław, 20 maja 2016 r. Książka abstraktów 2016, s. 26
  39. Połukord Grażyna, Banaszyńska Paulina, **Sawicka Ewa**: Zagrożenia toksykologiczne spowodowane dietą u osób o dużej aktywności fizycznej, W: Symposium Naukowe Polskiego Towarzystwa Toksykologicznego i Studenckich Kół Naukowych Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu "Interdyscyplinarność współczesnej toksykologii". Wrocław, 11. czerwca 2015 r. Książka abstraktów 2015, s. 23
  40. Rorbach-Dolata Anna, Musiała Tomasz, **Sawicka Ewa**, Długosz Anna: Effect of estradiol and its metabolites on nitrosative stress induced by chromium VI, W: 10th Białystok International Medical Congress for Young Scientists. Białystok, 14-16 May 2015. Book of abstracts, Białystok 2015, Students' Scientific Society of the Medical University of Białystok, s. 124, ISBN 978-83-937785-7-7
  41. **Sawicka Ewa**: Zastosowanie koenzymu Q10 we współczesnej medycynie, W: **Realna stomatologia : Kursokonferencja - kurs medyczny i konferencja naukowa; wystawa materiałów i sprzętu stomatologicznego. Szczecin, 13-14 listopada 2015 r. 2015, [7]**
  42. Szymańska Beata, **Sawicka Ewa**, Długosz Anna: Wstępna ocena wpływu środowiska na zapadalność na raka pęcherza moczowego u pacjentów z Dolnego Śląska = Preliminary assessment of environmental impact on incidence of bladder cancer patients from Lower Silesia, W: XIII Międzynarodowa Konferencja Naukowo-Szkoleniowa "Człowiek - zdrowie - środowisko". Kielce, 5-6 listopada 2015 r. Streszczenia 2015, s. 24-25
  43. **Sawicka Ewa**, Rembacz Krzysztof P., Michalewska Liliana, Długosz Anna: Wpływ biotransformacji estradiolu na indukowany CrVI stres oksydacyjny, W: Konferencja Szkoleniowo-Naukowa Polskiego Towarzystwa Toksykologicznego "Człowiek, żywność, środowisko - problemy współczesnej toksykologii". Olsztyn, 16-19 września 2014 r. Materiały konferencyjne, Olsztyn 2014, Wydawnictwo UMW, s. 111, ISBN 978-83-7299-893-4

44. **Sawicka Ewa, Długosz Anna: Wpływ postaci farmaceutycznej koenzymu Q10 na biodostępność i hamowanie skutków toksycznych, W: Konferencja Naukowa "Modyfikacje technologiczne w aspekcie zwiększania skuteczności terapeutycznej". Wrocław, 25 kwiecień 2013. Streszczenia 2013, 31 poz.P23**
45. Rembacz Krzysztof P., Durlak Marta, **Sawicka Ewa**, Długosz Anna: Role of estradiol in chromium-induced oxidative stress, W: The Eighth Multidisciplinary Conference on Drug Research - MKNOL 2012. Ossa k. Rawy Mazowieckiej, 30 May - 1 June 2012. Book of abstracts, Warszawa 2012, Pielaszek Research, 62-63 poz.90, ISBN 83-89585-34-0
46. **Sawicka Ewa**, Długosz Anna, Sawicz Diana: New form of coenzyme Q10 (PureSorb-Q™40) inhibits free radicals processes caused by cisplatin, W: The Eighth Multidisciplinary Conference on Drug Research - MKNOL 2012. Ossa k. Rawy Mazowieckiej, 30 May - 1 June 2012. Book of abstracts, Warszawa 2012, Pielaszek Research, 63 poz.91, ISBN 83-89585-34-0
47. **Sawicka Ewa**, Długosz Anna, Guzik Anna: Free radical mechanism of antiproliferative compounds, W: Konferencja Szkoleniowo-Naukowa Polskiego Towarzystwa Toksykologicznego "Toksykologia w służbie publicznej". Jurata, 19-22 września 2011 r. Materiały konferencyjne, Warszawa 2011, BEL Studio Sp. z o.o., 161 poz.II P-22, ISBN 978-83-61208-98-3
48. **Sawicka Ewa: Rola nowoczesnej formy koenzymu Q10 we współczesnej stomatologii, W: XVII Targi Stomatologiczne Expotent 2011, XVII Ogólnopolska Konferencja Stomatologiczna. Toruń, 21-22 października 2011. Katalog konferencyjny 2011, [2]**
49. **Sawicka Ewa: Rola nowoczesnej formy koenzymu Q10 we współczesnej stomatologii, W: Realna stomatologia : IV Międzynarodowa Konferencja Endodontyczna. Szczecin, 11-12 marca 2011 r. 2011, s. 12**
50. **Sawicka Ewa**, Długosz Anna, Średnicka Dorota: Baicalin inhibits free radicals processes caused by chromium and cisplatin, W: The Seventh Multidisciplinary Conference on Drug Research - MKNOL 2010. Zakopane, 10-12 May 2010. Book of abstracts 2010, s. 15-16
51. Długosz Anna, **Sawicka Ewa**, Roszkowska Anna: Badanie wpływu estrogenów na wolnorodnikowe procesy węglowodorów aromatycznych, W: Warsztaty "Nowe trendy w toksykologii". Łódź, 1-2 czerwca 2009. Streszczenia 2009, s. 46
52. **Sawicka Ewa**, Długosz Anna, Czaplicki Rafał: Rola bajkaliny w hamowaniu przez antyoksyd reakcji wolnorodnikowych wywołanych związkami chromu, W: IX Konferencja Polskiego Towarzystwa Medycyny Środowiskowej "Klimat a zdrowie środowiskowe między Poznaniem COP14, a Kopenhagą COP15". Wrocław, 16-20 IX 2009. Książka streszczeń 2009, s. 100-101
53. Długosz Anna, Średnicka Dorota, **Sawicka Ewa**, Boratyński Jacek: Badanie interakcji leków immunosupresyjnych z fluorkiem sodu, W: VIII Ogólnopolska Konferencja Naukowa "Interakcje ksenobiotyków". Poznań, 04-06.-06.06.2007. Program i streszczenia 2007, 43 poz.27
54. **Sawicka Ewa, Długosz Anna: Badanie wpływu cyklosporyny i antyoksydantów na procesy wolnorodnikowe, W: XIX Naukowy Zjazd Polskiego Towarzystwa Farmaceutycznego "Farmacja - tradycja i nowoczesność". Wrocław, 22-24 września 2004. Streszczenia T.2, Wrocław 2004, BWR "Opal", 521-522 poz.SXIV-P015**
55. **Sawicka Ewa**, Długosz Anna: Synergistyczne oddziaływanie mieszaniny styrenu i n-dimetyloaniliny na procesy wolnorodnikowe, W: Interakcje ksenobiotyków : VII

Ogólnopolska Konferencja Naukowa. Poznań, 30.05. - 01.06.2004 r. Program, streszczenia 2004, 34 poz.P13

56. **Sawicka Ewa**, Długosz Anna: Wpływ czynników narażenia przy produkcji farb i lakierów oraz żywic i ksantogenianu na procesy wolnorodnikowe, W: XIX Naukowy Zjazd Polskiego Towarzystwa Farmaceutycznego "Farmacja - tradycja i nowoczesność". Wrocław, 22-24 września 2004. Streszczenia T.2, Wrocław 2004, BWR "Opal", 506-507 poz.SXIV-K004

Zostałam nagrodzona dwukrotnie na konferencjach za najlepszy plakat:

- IX Międzynarodowa Konferencja Polskiego Towarzystwa Medycyny Środowiskowej, Wrocław 18-20.09.2009r.
- III Ogólnopolska Konferencja Naukowa „Współczesne zastosowanie metod analitycznych w farmacji i medycynie”, Wrocław 09.04.2018r.

#### **8. Wykaz udziału w komitetach organizacyjnych i naukowych konferencji krajowych lub międzynarodowych, z podaniem pełnionej funkcji.**

Przed uzyskaniem stopnia doktora-nie dotyczy

##### **Po uzyskaniu stopnia doktora**

- Konferencja Studenckich Kół Naukowych „Postępy młodych naukowców w badaniach nad żywnością, lekami i innymi ksenobiotykami”, Wrocław, 07.06.2013r. (członek komitetu organizacyjnego)
- Sympozjum Naukowe „Interdyscyplinarność współczesnej toksykologii” Wrocław, 11.06.2015r. (**przewodnicząca** komitetu organizacyjnego)
- Konferencja Krajowa - I Wrocławskie Spotkania Naukowe, Wrocław, 03.03.2017r. (członek komitetu organizacyjnego)
- Konferencja Międzynarodowa - 2nd Wrocław Scientific Meetings, Wrocław, 02.03.2018r. (członek komitetu organizacyjnego)

- Konferencja Międzynarodowa - 3rd Wroclaw Scientific Meetings, Wrocław, 01-02.03.2019r. (członek komitetu organizacyjnego)
- Konferencja Międzynarodowa - 4th International Wroclaw Scientific Meetings, Wrocław, 09-10.10.2020r. (członek komitetu organizacyjnego)
- III Ogólnopolska Konferencja Naukowa - Współczesne zastosowanie metod analitycznych w farmacji i medycynie, Wrocław, 9.04.2018r. (członek komitetu organizacyjnego)

**9. Wykaz uczestnictwa w pracach zespołów badawczych realizujących projekty finansowane w drodze konkursów krajowych lub zagranicznych, z podziałem na projekty zrealizowane i będące w toku realizacji, oraz z uwzględnieniem informacji o pełnionej funkcji w ramach prac zespołów.-nie dotyczy**

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

- **Polskie Towarzystwo Toksykologiczne (PTToks) – Oddział Wrocławski** - od 2000r. do chwili obecnej -członek, w tym kilkakrotnie byłam wybierana na członka Zarządu PTToks O/Wrocław  
**3 kadencje : 2011- 2014, 2014- 2017 oraz 2017- 2021- sekretarz**
- **Krajowa Izba Diagnostów Laboratoryjnych** - Posiadam prawo wykonywania zawodu diagnosty laboratoryjnego

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

**Przed uzyskaniem stopnia doktora**

- 1997 - Kurs praktyczny doskonalący w zakresie „Statystyka w badaniach naukowych” Akademia Medyczna we Wrocławiu



### Po uzyskaniu stopnia doktora

- 2023 – **Erasmus+ Staff Mobility for training**: staż szkoleniowy w University of Porto - Faculty of Pharmacy, **Portugalia** (03.07-07.07.2023r)
- 2016 - Szkolenie z obsługi programu Mendeley, Uniwersytet Medyczny Wrocław, 07.03.2017
- 2016 - Szkolenie „Elektrochemioterapia w weterynarii i onkologii”, Wrocław 13-14.07.2016
- 2016 - Międzynarodowe seminarium szkoleniowe „Elektroporacja – metoda, dotychczasowe doświadczenia, potencjalne możliwości zastosowania w chorobach nowotworowych klatki piersiowej”, Wrocław 04.05.2016
- 2016 - Szkolenie „Student z niepełnosprawnością w środowisku akademickim – bariery i wyzwania”, Uniwersytet Medyczny Wrocław
- 2014 -Kurs doskonalący kompetencje dydaktyczne pracowników Uniwersytetu Medycznego (23.06.2014-03.07.2014)
- 2013 -Szkolenie „Jakość kształcenia w uczelniach medycznych”, Wrocław, 25-26.09.2013r. (w ramach projektu „Zintegrowany system zarządzania Uniwersytetem Medycznym we Wrocławiu-Kapitał Ludzki” finansowanego ze środków UE)
- 2007 - Szkolenie „Statystyka podstawowa I st.”, nr kursu 4. 03.05.2007. Akademia Medyczna we Wrocławiu
- 2004 - „Warsztaty Szkoleniowe Analityki Laboratoryjnej Wiosna 2004”, 14-17.06.2004 Brenna

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

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

**Po uzyskaniu stopnia doktora**

Journal of Physiology and Pharmacology -1 recenzja  
Current Topics in Medicinal Chemistry – 1 recenzja  
Journal of Personalized Medicine - 1 recenzja  
Cancers-1 recenzja  
International Journal of Molecular Sciences-1 recenzja  
Healthcare -1 recenzja  
Metabolites -1 recenzja  
Advances in Clinical and Experimental Medicine -1 recenzja  
Life -1 recenzja  
Farmacja Polska – 2 recenzje  
Oxidative Medicine and Cellular Longevity- 1 recenzja  
Dokonania Młodych Naukowców -1 recenzja

**14. Wykaz uczestnictwa w programach europejskich lub innych programach międzynarodowych. – nie dotyczy**

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

Uczestniczyłam jako kierownik bądź członek zespołu badawczego w realizacji projektów badawczych finansowanych w ramach działalności statutowej/subwencji, badań własnych oraz projektu dla młodych naukowców Akademii Medycznej/Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu

**Przed uzyskaniem stopnia doktora**

- 1990-1991 „Nefrotoksyczność leków i wybranych związków chemicznych” współwykonawca w zespole badawczym

- 1997 – „Badanie nad obniżaniem nefrotoksyczności chemioterapeutyków i immunomodulatorów środkami chemoprotekcyjnymi” – współwykonawca w zespole badawczym
- 1998 – „Badanie wpływu koenzymu Q na peroksydację lipidów w warunkach narażenia zawodowego i na modelach in vitro” – współwykonawca w zespole badawczym

### **Po uzyskaniu stopnia doktora**

- 2003-2005 – „Badanie biologicznych zdolności oksydacyjnych wybranych czynników narażenia zawodowego i środowiskowego oraz środków ochronnych” – współwykonawca w zespole badawczym
- 2005-2007 – „Badanie interakcji ekotoksyn z lekami w oddziaływaniu na procesy wolnorodnikowe” – współwykonawca w zespole badawczym
- 2008-2010 - ST-280 „Ocena środowiskowego narażenia dzieci oraz zawodowego narażenia pracowników na tlenek węgla” – współwykonawca w zespole badawczym
- **2010-2012 - ST-525 „Chemiczna kancerogeneza, procesy wolnorodnikowe, rola antyoksydantów, interakcje” – kierownik projektu**
- **2013-2015 - ST-761 „Badanie własności biologicznych nowych pochodnych izoksazolo- i pirazolopirydyny” – kierownik projektu**
- 2015-2017 - ST-957 „Wpływ czynników środowiskowych i diagnostyka w raku pęcherza” – współwykonawca w zespole badawczym
- 2016-2018 - ST.D150.16.013 „Cytokiny, białka transbłonowe macierzy jądrowej i enzymy w moczu jako potencjalne biomarkery w diagnostyce raka pęcherza” – współwykonawca w zespole badawczym
- 2018-2019 przedłużenie do 2020r. - ST.D150.18.004 „Wpływ interakcji estrogenów z metaloestrogenami na komórki gruczołu sutkowego” – współwykonawca w zespole badawczym
- 2021 - SUB.D150.21.097 „Ocena zmian ekspresji wybranych białek z rodziny uroplakin (II i IIIa) w wybranych nienowotworowych chorobach urologicznych” – współwykonawca w zespole badawczym

- 2022 z przedłużeniem do 2023 - SUBZ.D150.22.043 „Ocena udziału wybranych ksenobiotyków w zaburzeniach równowagi redox u osób narażonych środowiskowo” – kierownik projektu
- 2022 - SUBK.D150.22.027 „Analiza procesów neurozapalnych i demielinizacyjnych w badaniach *in vitro* oraz *in vivo*” – współwykonawca w zespole badawczym
- 2022 - SUBK.D150.22.039 „Wpływ metaloestrogenów i hiperglikemii na efektywność inhibitorów aromatazy w modelu komórkowym hormonozależnego raka piersi” – współwykonawca w zespole badawczym
- 2023 - SUBZ.D150.23.033 „Ocena stężenia toksyn uremicznych w surowicy krwi pacjentów z chorobami sercowo-naczyniowymi i prawidłową czynnością nerek” – współwykonawca w zespole badawczym

#### **Badania własne w ramach Akademii Medycznej/UMW**

- 2004-2005 GU-1135 „Badanie wpływu cyklosporyny i koenzymu Q10 na stres oksydacyjny” współwykonawca w zespole badawczym
- 2009-2010 GU-1785 „Badanie wpływu ksenobiotyków na aktywność estrogenów w procesach wolnorodnikowych” współwykonawca w zespole badawczym

#### **Projekt badawczy dla młodych naukowców**

- 2020 - STM.D150.20.048 „Wpływ wybranych metaloestrogenów na aktywność leków stosowanych w terapii raka piersi w badaniach modelowych *in vitro*” – współwykonawca w zespole badawczym

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

1. WSPÓŁPRA Z OTOCZENIEM SPOŁECZNYM I GOSPODARCZYM
2. Wykaz dorobku technologicznego.
3. Współpraca z sektorem gospodarczym.

### **Przed uzyskaniem stopnia doktora**

W ramach tej współpracy uczestniczyłam w realizacji kilku umów z różnymi zakładami przemysłowym:

- |            |  |
|------------|--|
| 1988-1989  | umowa nr 378 „Badania toksykologiczne, internistyczne, ginekologiczne, dermatologiczne i okulistyczne pracowników Zakładów DZAT w Głuszycy w aspekcie zastosowanej w poprzednim etapie profilaktyki i leczenia”. |
| 1988-1990  | umowa nr 374 „Badania toksykologiczne, dermatologiczne i ginekologiczne pracowników ZPB Piast w Głuszycy” Zakłady Przemysłu Bawełnianego „Piast”   |
| 1991-1992  | umowa nr 44 z KGHM Polska Miedź Spółka Akcyjna Oddz. Zakłady Górnicze „Rudna” Polkowice  |
| 1996 -1997 | umowa nr 187 z Polifarb Wrocław SA   |
| 1997-1998  | umowa nr 214 „Badanie skutków przewlekłego narażenia na czynniki szkodliwe w środowisku pracy” z FOSROC-KSANTE sp. z.o.o. w Trzebczu, Polkowice  |
4. Wykaz uzyskanych praw własności przemysłowej, w tym uzyskanych patentów krajowych lub międzynarodowych.
  5. Wykaz wdrożonych technologii.
  6. wykaz wykonanych ekspertyz lub innych opracowań wykonanych na zamówienie instytucji publicznych lub przedsiębiorców.
  7. Wykaz udziału w zespołach eksperckich lub konkursowych.
  8. Wykaz projektów artystycznych realizowanych ze środowiskami pozaartystycznymi.

### III. DANE NAUKOMETRYCZNE

#### Punktacja za publikacje

	Liczba punktów		Impact factor (liczba prac)	
	całość	bez cyklu	całość	bez cyklu
A. Publikacje przed uzyskaniem stopnia doktora	<b>14,0</b>	<b>14,0</b>	-	-
B. Publikacje po uzyskaniu stopnia doktora	<b>2053,0</b>	<b>1448,0</b>	<b>55,944</b> (26)	<b>36,393</b> (18)
<b>RAZEM:</b>	<b>2067,0</b>	<b>1462,0</b>	<b>55,944</b> (26)	<b>36,393</b> (18)

#### LICZBA CYTOWAŃ:

**ogółem: 216; h-index = 10**

**bez autocytowań: 185**

(wg Web of Science Core Collection z dnia 31.08.2023 r.)

.....

(podpis wnioskodawcy)

## Cykl powiązanych tematycznie artykułów naukowych

„Wpływ interakcji estrogenów oraz ksenoestrogenów na procesy wolnorodnikowe i mechanizmy komórkowe oraz ich rola w patogenezie nowotworów hormonozależnych: raka piersi oraz raka jajnika - badania *in vitro*”

Lp	Opis bibliograficzny	IF	Punkty
1	Rembacz Krzysztof P., <b>Sawicka Ewa</b> , Długosz Anna: Role of estradiol in chromium-induced oxidative stress, Acta Poloniae Pharmaceutica, 2012, vol. 69, nr 6, s. 1372-1379	0,665	15
2	<b>Sawicka Ewa</b> , Piwowar Agnieszka, Musiała Tomasz, Długosz Anna: The estrogens/chromium interaction in the nitric oxide generation, Acta Poloniae Pharmaceutica, 2017, vol. 74, nr 3, s. 785-791	0,531	15
3	<b>Sawicka Ewa</b> , Długosz Anna: The role of 17 $\beta$ -estradiol metabolites in chromium-induced oxidative stress, Advances in Clinical and Experimental Medicine, 2017, vol. 26, nr 2, s. 215-221, DOI:10.17219/acem/62217	1,262	15
4	<b>Sawicka Ewa</b> , Woźniak Arkadiusz, Drąg-Zalesińska Małgorzata, Piwowar Agnieszka: Wpływ genotoksyczności estrogenów i ich metabolitów na patogenezę oraz progresję estrogenozależnego raka gruczołu sutkowego, Postępy Higieny i Medycyny Doświadczalnej, 2019, vol. 73, s. 909-919, [https://phmd.pl/resources/html/article/details?id=197409], DOI:10.5604/01.3001.0013.7541	0,878	40
5	<b>Sawicka Ewa</b> , Jurkowska Karolina, Piwowar Agnieszka: Chromium (III) and chromium (VI) as important players in the induction of genotoxicity - current view, Annals of Agricultural and Environmental Medicine, 2021, vol. 28, nr 1, s. 1-10, DOI:10.26444/aaem/118228	1,603	100
6	<b>Sawicka Ewa</b> , Saczko Jolanta, Roik Joanna, Kulbacka Julita, Piwowar Agnieszka: Effect of interaction between 17 $\beta$ -estradiol, 2-methoxyestradiol and 16 $\alpha$ -hydroxyestrone with chromium (VI) on ovary cancer line SKOV-3: preliminary study, Molecules, 2020, vol. 25, nr 21, art.5214 [15 s.], DOI:10.3390/molecules25215214	4,412	140
7	<b>Sawicka Ewa</b> , Saczko Jolanta, Kulbacka Julita, Szydełko Martyna, Szymańska Beata, Piwowar Agnieszka: The influence of interaction between cadmium with 17 $\beta$ -estradiol, 2-methoxyestradiol and 16 $\alpha$ -hydroxyestrone on viability and p-glycoprotein in ovarian cancer cell line, International Journal of Molecular Sciences, 2022, vol. 23, nr 5, art.2628 [17 s.], DOI:10.3390/ijms23052628	5,6	140
8	<b>Sawicka Ewa</b> , Kulbacka Julita, Drąg-Zalesińska Małgorzata, Woźniak Arkadiusz, Piwowar Agnieszka: Effect of interaction between chromium(VI) with 17 $\beta$ -estradiol and its metabolites on breast cancer cell lines MCF-7/WT and MDA-MB-175-VII: preliminary study, Molecules, 2023, vol. 28, nr 6, art.2752 [25 s.], DOI:10.3390/molecules28062752	4,6*	140

\*IF 2022

Łączny impact factor: 19,551

Punkty ministerialne: 605,0

Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu  
Biblioteka Główna  
DZIAŁ BIBLIOGRAFII I BIBLIOMETRII  
ul. Marcinkowskiego 2-6, 50-368 Wrocław  
tel. 71 784 19 25

31.08.2023r. Monika Górską

(data i podpis osoby sporządzającej punktację)

Dr Ewa Małgorzata Sawicka

## Punktacja za publikacje

	Liczba punktów		Impact factor (liczba prac)	
	całość	bez cyklu	całość	bez cyklu
A. Publikacje przed uzyskaniem stopnia doktora	14,0	14,0	-	-
B. Publikacje po uzyskaniu stopnia doktora	2053,0	1448,0	55,944 (26)	36,393 (18)
<b>RAZEM:</b>	2067,0	1462,0	55,944 (26)	36,393 (18)

## LICZBA CYTOWAŃ:

ogółem: 216; h-index = 10

bez autocytowań: 185

(wg Web of Science Core Collection z dnia 31.08.2023 r.)

Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu  
Biblioteka Główna  
DZIAŁ BIBLIOGRAFII I BIBLIOMETRII  
ul. Marcinkowskiego 2-6, 50-368 Wrocław  
tel. 71 784 19 25

31.08.2023 r. Monika Górska

(data i podpis osoby sporządzającej punktację)



## Wykaz opublikowanych prac naukowych

*Rozprawa doktorska: Badanie stresu oksydacyjnego i ochronnej roli koenzymu Q10 w narażeniu na wybrane ksenobiotyki, Wrocław 2003*

### A. PRACE WYKONANE PRZED UZYSKANIEM STOPNIA NAUKOWEGO DOKTORA

#### I. Wykaz opublikowanych monografii naukowych -

#### II. Wykaz opublikowanych rozdziałów w monografiach naukowych - (w tym w recenzowanych monografiach z konferencji)

#### III. Informacja o członkostwie w redakcjach naukowych monografii -

#### IV. Wykaz opublikowanych artykułów w czasopismach naukowych

##### 1. Oryginalne pełnotekstowe prace naukowe (bez streszczeń zjazdowych i konferencyjnych, prac w suplementach czasopism, listów do redakcji oraz udziału autora wymienionego w dodatku (appendix) jako uczestnika badań wielośrodkowych)

1.1. w czasopismach posiadających „impact factor” –

1.2. w czasopismach bez „impact factor”

Lp	Opis bibliograficzny	Punkty
1	Długosz Anna, <b>Sawicka Ewa</b> : The chemoprotective effect of coenzyme Q on lipids in the paint and lacquer industry workers, International Journal of Occupational Medicine and Environmental Health, 1998, vol. 11, nr 2, s. 153-163	5
2	<b>Sawicka Ewa</b> , Lembas-Bogaczyk Jadwiga, Kuźniar Jakub, Długosz Anna: Enzymuria in antibiotic therapy of acute infections, Roczniki Akademii Medycznej w Białymstoku = Annales Academiae Medicae Bialostocensis, 1999, vol. 44, s. 111-118	4
3	Długosz Anna, <b>Sawicka Ewa</b> : Badanie peroksydacji lipidów i wskaźników aterogenności u pracowników narażonych na mieszaniny ksenobiotyków przy produkcji substancji żywiczych i ksantogenu, Bromatologia i Chemia Toksykologiczna, 2001, vol. 34, nr 4, s. 297-303	3
	Podsumowanie	12

##### 2. Opisy przypadków -

##### 3. Prace pogładowe

3.1. w czasopismach posiadających „impact factor” –

3.2. w czasopismach bez „impact factor”

Lp	Opis bibliograficzny	Punkty
1	Długosz Anna, <b>Sawicka Ewa</b> : Środki chemoprotekcyjne w toksykologii i terapii, Farmacja Polska, 1997, vol. 53, nr 9, s. 393-398	2
	Podsumowanie	2

##### 4. Publikacje pełnotekstowe w suplementach czasopism -

##### 5. Listy naukowe do redakcji

##### 6. Publikacje z udziałem autora w badaniach wielośrodkowych w czasopismach (kontrybutorskie) (autor wymieniony w dodatku (appendix) jako uczestnik badań wielośrodkowych)

## B. PRACE WYKONANE PO UZYSKANIU STOPNIA NAUKOWEGO DOKTORA

### I. Wykaz opublikowanych monografii naukowych –

### II. Wykaz opublikowanych rozdziałów w monografiach naukowych

(w tym w recenzowanych monografiach z konferencji)

Lp	Opis bibliograficzny	Punkty
1	Długosz Anna, Średnicka Dorota, <b>Sawicka Ewa</b> , Boratyński Jacek: Badanie interakcji leków immunosupresyjnych z fluorkiem sodu, W: Wybrane zagadnienia interakcji ksenobiotyków, (red.) Barbara Zielińska-Psuj, Jerzy Orłowski, Poznań 2007, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, s. 9-11, ISBN 978-83-60187-89-0	6
2	Szymańska Beata, <b>Sawicka Ewa</b> , Długosz Anna: Wstępna ocena wpływu środowiska na zapadalność na raka pęcherza moczowego u pacjentów z Dolnego Śląska, W: Cywilizacyjne zagrożenia zdrowia człowieka. Wyzwania dla edukacji i profilaktyki, (red.) Halina Król, Elżbieta Cieśla, Mariola Wojciechowska, Kielce 2016, Uniwersytet Jana Kochanowskiego, s. 105-121, ISBN 978-83-65139-33-7	5
3	Roik Joanna, <b>Sawicka Ewa</b> : Fluor - pomaga czy truje?, W: Trucizny, trucielki i truciele : medyczne i kulturowe aspekty trucia na przestrzeni dziejów, (red.) Walentyna Korpalska, Wojciech Ślusarczyk, Roksana Wilczyńska, Bydgoszcz 2017, Dział Wydawnictw Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera, s. 109-117, ISBN 978-83-946672-4-5, [Publikacja w wydawnictwie spoza listy MNiSW]	poz.3-7 łącznie: 20
4	Guzy Kamil, <b>Sawicka Ewa</b> : Truciciel zawieszony w powietrzu, W: Trucizny, trucielki i truciele : medyczne i kulturowe aspekty trucia na przestrzeni dziejów, (red.) Walentyna Korpalska, Wojciech Ślusarczyk, Roksana Wilczyńska, Bydgoszcz 2017, Dział Wydawnictw Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera, s. 119-130, ISBN 978-83-946672-4-5, [Publikacja w wydawnictwie spoza listy MNiSW]	
5	Woźniak Arkadiusz, <b>Sawicka Ewa</b> : Włosy jako materiał badawczy w badaniach toksykologicznych post factum i post mortem, W: Trucizny, trucielki i truciele : medyczne i kulturowe aspekty trucia na przestrzeni dziejów, (red.) Walentyna Korpalska, Wojciech Ślusarczyk, Roksana Wilczyńska, Bydgoszcz 2017, Dział Wydawnictw Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera, s. 131-139, ISBN 978-83-946672-4-5, [Publikacja w wydawnictwie spoza listy MNiSW]	
6	Szydełko Martyna, <b>Sawicka Ewa</b> : Agatha Christie - ekspertka od trucizn, W: Trucizny, trucielki i truciele : medyczne i kulturowe aspekty trucia na przestrzeni dziejów, (red.) Walentyna Korpalska, Wojciech Ślusarczyk, Roksana Wilczyńska, Bydgoszcz 2017, Dział Wydawnictw Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera, s. 189-197, ISBN 978-83-946672-4-5, [Publikacja w wydawnictwie spoza listy MNiSW]	
7	Wesołowski Artur, <b>Sawicka Ewa</b> : Królowe trucielki. Trucizna w służbie kobiet na dworach królewskich Europy, W: Trucizny, trucielki i truciele : medyczne i kulturowe aspekty trucia na przestrzeni dziejów, (red.) Walentyna Korpalska, Wojciech Ślusarczyk, Roksana Wilczyńska, Bydgoszcz 2017, Dział Wydawnictw Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera, s. 49-62, ISBN 978-83-946672-4-5, [Publikacja w wydawnictwie spoza listy MNiSW]	
	Podsumowanie	31

### III. Informacja o członkostwie w redakcjach naukowych monografii -

#### IV. Wykaz opublikowanych artykułów w czasopismach naukowych

##### 1. Oryginalne pełnotekstowe prace naukowe (bez streszczeń zjazdowych i konferencyjnych, prac w suplementach czasopism, listów do redakcji oraz udziału autora wymienionego w dodatku (appendix) jako uczestnika badań wielośrodkowych)

##### 1.1. w czasopismach posiadających „impact factor”

Lp	Opis bibliograficzny	IF	Punkty
1	Długosz Anna, <b>Sawicka Ewa</b> , Marchewka Zofia: Styrene and ethylene glycol have a synergetic effect on lipid peroxidation that is better protected than repaired by CoQ10, <i>Toxicology in Vitro</i> , 2005, vol. 19, nr 5, s. 581-588, DOI:10.1016/j.tiv.2005.03.005	1,754	10
2	<b>Sawicka Ewa</b> , Długosz Anna, Poręba Krystyna, Chowaniec Agata: Dissimilar effects of cisplatin and the pyridopyrazolopyrimidine derivative KP972 on free radicals, <i>Advances in Clinical and Experimental Medicine</i> , 2009, vol. 18, nr 6, s. 551-557	0,094	9
3	<b>Sawicka Ewa</b> , Średnicka Dorota, Długosz Anna: Baicalin inhibits free radicals processes initiated by chromium ions, <i>Acta Poloniae Pharmaceutica</i> , 2010, vol. 67, nr 6, s. 706-709	0,465	13
4	<b>Sawicka Ewa</b> , Długosz Anna, Jędrzejczyk Joanna: Antioxidative enzyme activities after exposure to KP972 and cisplatin, <i>Advances in Clinical and Experimental Medicine</i> , 2011, vol. 20, nr 5, s. 591-597	0,176	13
5	Rembacz Krzysztof P., <b>Sawicka Ewa</b> , Długosz Anna: Role of estradiol in chromium-induced oxidative stress, <i>Acta Poloniae Pharmaceutica</i> , 2012, vol. 69, nr 6, s. 1372-1379	0,665	15
6	<b>Sawicka Ewa</b> , Długosz Anna, Rembacz Krzysztof P., Guzik Anna: The effects of coenzyme Q10 and baicalin in cisplatin-induced lipid peroxidation and nitrosative stress, <i>Acta Poloniae Pharmaceutica</i> , 2013, vol. 70, nr 6, s. 977-985	0,693	15
7	<b>Sawicka Ewa</b> , Piwowar Agnieszka, Musiała Tomasz, Długosz Anna: The estrogens/chromium interaction in the nitric oxide generation, <i>Acta Poloniae Pharmaceutica</i> , 2017, vol. 74, nr 3, s. 785-791	0,531	15
8	<b>Sawicka Ewa</b> , Długosz Anna: The role of 17 $\beta$ -estradiol metabolites in chromium-induced oxidative stress, <i>Advances in Clinical and Experimental Medicine</i> , 2017, vol. 26, nr 2, s. 215-221, DOI:10.17219/acem/62217	1,262	15
9	Szymańska Beata, Pawlik Krzysztof J., <b>Sawicka Ewa</b> , Dembowski Janusz, Kowal Paweł, Zdrojowy Romuald, Długosz Anna: Evaluation of NMP22 in bladder cancer patients sensitive to environmental toxins, <i>Advances in Clinical and Experimental Medicine</i> , 2017, vol. 26, nr 7, s. 1069-1075, DOI:10.17219/acem/63156	1,262	15
10	Szymańska Beata, <b>Sawicka Ewa</b> , Guzik Anna, Zdrojowy Romuald, Długosz Anna: The diagnostic value of nuclear matrix proteins in bladder cancer in the aspect of environmental risk from carcinogens, <i>BioMed Research International</i> , 2017, vol. 2017, art.9643139 [11 s.], DOI:10.1155/2017/9643139	2,583	25
11	<b>Sawicka Ewa</b> , Kartuszyńska Paulina, Kuczyńska Halina, Piwowar Agnieszka: A retrospective observational study on patients intoxicated by drugs and other xenobiotics, <i>International Journal of Occupational Medicine and Environmental Health</i> , 2019, vol. 32, nr 4, s. 489-501, DOI:10.13075/ijomeh.1896.01344	1,541	100
12	Szymańska Beata, <b>Sawicka Ewa</b> , Matuszewski Michał, Dembowski Janusz, Piwowar Agnieszka: The dependence between urinary levels of angiogenesis factors, 8-iso-prostaglandin F2 $\alpha$ , $\gamma$ -synuclein, and interleukin-13 in patients with bladder cancer: a pilot study, <i>Journal of Oncology</i> , 2020, vol. 2020, art.4848752 [11 s.], DOI:10.1155/2020/4848752	4,375	100
13	<b>Sawicka Ewa</b> , Saczko Jolanta, Roik Joanna, Kulbacka Julita, Piwowar Agnieszka: Effect of interaction between 17 $\beta$ -estradiol, 2-methoxyestradiol and 16 $\alpha$ -hydroxyestrone with chromium (VI) on ovary cancer line SKOV-3: preliminary study, <i>Molecules</i> , 2020, vol. 25, nr 21, art.5214 [15 s.], DOI:10.3390/molecules25215214	4,412	140

14	<b>Sawicka Ewa</b> , Kratz Ewa Maria, Szymańska Beata, Guzik Anna, Wesołowski Artur, Kowal Paweł, Pawlik-Sobecka Lilla, Piwowar Agnieszka: Preliminary study on selected markers of oxidative stress, inflammation and angiogenesis in patients with bladder cancer, <i>Pathology &amp; Oncology Research</i> , 2020, vol. 26, nr 2, s. 821-831, DOI:10.1007/s12253-019-00620-5	3,201	70
15	Szymańska Beata, <b>Sawicka Ewa</b> , Jurkowska Karolina, Matuszewski Michał, Dembowski Janusz, Piwowar Agnieszka: The relationship between interleukin-13 and angiogenin in patients with bladder cancer, <i>Journal of Physiology and Pharmacology</i> , 2021, vol. 72, nr 4, s. 615-622, DOI:10.26402/jpp.2021.4.13	2,589	100
16	Wigner Paulina, Szymańska Beata, Bijak Michał, <b>Sawicka Ewa</b> , Kowal Paweł, Marchewka Zofia, Saluk-Bijak Joanna: Oxidative stress parameters as biomarkers of bladder cancer development and progression, <i>Scientific Reports</i> , 2021, vol. 11, art.15134 [11 s.], DOI:10.1038/s41598-021-94729-w	4,997	140
17	<b>Sawicka Ewa</b> , Saczko Jolanta, Kulbacka Julita, Szydelko Martyna, Szymańska Beata, Piwowar Agnieszka: The influence of interaction between cadmium with 17 $\beta$ -estradiol, 2-methoxyestradiol and 16 $\alpha$ -hydroxyestrone on viability and p-glycoprotein in ovarian cancer cell line, <i>International Journal of Molecular Sciences</i> , 2022, vol. 23, nr 5, art.2628 [17 s.], DOI:10.3390/ijms23052628	5,6	140
18	Boszkiewicz Kamila, Moreira Helena, <b>Sawicka Ewa</b> , Szyjka Anna, Piwowar Agnieszka: The effect of metalloestrogens on the effectiveness of aromatase inhibitors in a hormone-dependent breast cancer cell model, <i>Cancers</i> , 2023, vol. 15, nr 2, art.457 [18 s.], DOI:10.3390/cancers15020457	5,2*	200
19	<b>Sawicka Ewa</b> , Kulbacka Julita, Drąg-Zalesińska Małgorzata, Woźniak Arkadiusz, Piwowar Agnieszka: Effect of interaction between chromium(VI) with 17 $\beta$ -estradiol and its metabolites on breast cancer cell lines MCF-7/WT and MDA-MB-175-VII: preliminary study, <i>Molecules</i> , 2023, vol. 28, nr 6, art.2752 [25 s.], DOI:10.3390/molecules28062752	4,6*	140
	Podsumowanie	46,000	1275

\**IF 2022*

## 1.2. w czasopismach bez „impact factor”

Lp	Opis bibliograficzny	Punkty
1	<b>Sawicka Ewa</b> , Długosz Anna: The inhibition of synergistic action of combined styrene and N,N-dimethylaniline exposure on lipids peroxidation, <i>Acta Toxicologica</i> , 2004, vol. 12, nr 2, s. 121-126	4
2	Długosz Anna, Kuźniar Jakub, <b>Sawicka Ewa</b> , Marchewka Zofia, Lembas-Bogaczyk Jadwiga, Sajewicz Waldemar, Boratyńska Maria: Oxidative stress and coenzyme Q10 supplementation in renal transplant recipients, <i>International Urology and Nephrology</i> , 2004, vol. 36, nr 2, s. 253-258	5
3	<b>Sawicka Ewa</b> , Długosz Anna, Przybylska Dorota: The effect of cyclosporin A on free radical processes and interactions with antioxidants, <i>Advances in Clinical and Experimental Medicine</i> , 2006, vol. 15, nr 3, s. 435-444	5
4	<b>Sawicka Ewa</b> , Średnicka Dorota, Długosz Anna: Scutellaria baicalensis inhibits lipid peroxidation caused by chromium in human erythrocytes, <i>Advances in Clinical and Experimental Medicine</i> , 2008, vol. 17, nr 5, s. 539-544	9
5	<b>Sawicka Ewa</b> , Długosz Anna: Toluene and p-xylene mixture exerts antagonistic effect on lipid peroxidation in vitro, <i>International Journal of Occupational Medicine and Environmental Health</i> , 2008, vol. 21, nr 3, s. 201-209	9
6	<b>Sawicka Ewa</b> , Długosz Anna, Roszkowska Anna: Synergistyczne działanie wyciągu z tarczycy bajkalskiej i koenzymu Q10, <i>Bromatologia i Chemia Toksykologiczna</i> , 2009, vol. 42, nr 1, s. 59-64	6
7	Długosz Anna, <b>Sawicka Ewa</b> , Szymańska Beata, Marchewka Zofia, Kowalczyk Dorota: Wpływ przewlekłego narażenia na siarkowodór na wydalanie siarczanów i n-acetylo- $\beta$ -D-glukozaminidazy z moczem, <i>Bromatologia i Chemia Toksykologiczna</i> , 2010, vol. 43, nr 1, s. 73-78	6

8	<b>Sawicka Ewa</b> , Długosz Anna, Średnicka Dorota: Działanie łączne wyciągu z tarczycy bajkalskiej i koenzymu Q10 w stresie oksydacyjnym wywołanym związkami chromu, <i>Medycyna Środowiskowa -Environmental Medicine</i> , 2010, vol. 13, nr 1, s. 72-77	6
9	Frączkowska Kaja, Kopaczyńska Marta, <b>Sawicka Ewa</b> , Długosz Anna: Wpływ koenzymu Q10 na stres oksydacyjny komórki indukowany ksenobiotykami, <i>Acta Bio-Optica et Informatica Medica, Inżynieria Biomedyczna</i> , 2013, vol. 19, nr 4, s. 196-204	5
10	Wesołowski Artur, Woźniak Arkadiusz, <b>Sawicka Ewa</b> : Pozaapteczna sprzedaż leków OTC - opinie pacjentów podstawowej opieki zdrowotnej na temat wybranych zagadnień, <i>Farmacja Polska</i> , 2015, vol. 71, nr 11, s. 665-669	8
11	Jurkowska Karolina, Kaszczyszyn Małgorzata, Kowalczyk Katarzyna, Okoń Piotr, <b>Sawicka Ewa</b> : Powszechność oraz sposoby stosowania popularnych leków przeciwbólowych: kwasu acetylosalicylowego, ibuprofenu i paracetamolu (badanie ankietowe), <i>Farmacja Polska</i> , 2016, vol. 72, nr 10, s. 638-643	8
	Podsumowanie	71

## 2. Opisy przypadków -

## 3. Prace poglądowe

### 3.1. w czasopismach posiadających „impact factor”

Lp	Opis bibliograficzny	IF	Punkty
1	<b>Sawicka Ewa</b> , Lisowska Agnieszka, Kowal Paweł, Długosz Anna: Rola stresu oksydacyjnego w raku pęcherza moczowego, <i>Postępy Higieny i Medycyny Doświadczalnej</i> , 2015, vol. 69, s. 744-752, DOI:10.5604/17322693.1160361	0,769	15
2	Saczko Jolanta, Michel Olga, Chwiłkowska Agnieszka, <b>Sawicka Ewa</b> , Mączyńska Justyna, Kulbacka Julita: Estrogen receptors in cell membranes: regulation and signaling, <i>Advances in Anatomy Embryology and Cell Biology</i> , 2017, vol. 227, s. 93-105, DOI:10.1007/978-3-319-56895-9_6	2,333	40
3	Jurkowska Karolina, Kratz Ewa Maria, <b>Sawicka Ewa</b> , Piwowar Agnieszka: The impact of metalloestrogens on the physiology of male reproductive health as a current problem of the XXI century, <i>Journal of Physiology and Pharmacology</i> , 2019, vol. 70, nr 3, s. 337-355, DOI:10.26402/jpp.2019.3.02	2,644	100
4	<b>Sawicka Ewa</b> , Woźniak Arkadiusz, Drąg-Zalesińska Małgorzata, Piwowar Agnieszka: Wpływ genotoksyczności estrogenów i ich metabolitów na patogenezę oraz progresję estrogenozależnego raka gruczołu sutkowego, <i>Postępy Higieny i Medycyny Doświadczalnej</i> , 2019, vol. 73, s. 909-919, [https://phmd.pl/resources/html/article/details?id=197409], DOI:10.5604/01.3001.0013.7541	0,878	40
5	Boszkiewicz Kamila, <b>Sawicka Ewa</b> , Piwowar Agnieszka: The impact of xenoestrogens on effectiveness of treatment for hormone-dependent breast cancer - current state of knowledge and perspectives for research, <i>Annals of Agricultural and Environmental Medicine</i> , 2020, vol. 27, nr 4, s. 526-534, DOI:10.26444/aaem/124165	1,447	100
6	<b>Sawicka Ewa</b> , Boszkiewicz Kamila, Wolniak Martyna, Piwowar Agnieszka: Znaczenie ekspozycji środowiskowej na wybrane ksenoestrogeny w patogenezie raka piersi, <i>Postępy Higieny i Medycyny Doświadczalnej</i> , 2020, vol. 74, s. 155-170, DOI:10.5604/01.3001.0014.1542	0,27	40
7	<b>Sawicka Ewa</b> , Jurkowska Karolina, Piwowar Agnieszka: Chromium (III) and chromium (VI) as important players in the induction of genotoxicity - current view, <i>Annals of Agricultural and Environmental Medicine</i> , 2021, vol. 28, nr 1, s. 1-10, DOI:10.26444/aaem/118228	1,603	100
	Podsumowanie	9,944	435

### 3.2. w czasopismach bez „impact factor”

Lp	Opis bibliograficzny	Punkty
1	<b>Sawicka Ewa</b> , Długosz Anna: Koenzym Q10 jako antyoksydant w chorobach przyzębia, <i>Art of Dentistry</i> , 2012, vol. 10, nr 2, s. 144-150	2
2	<b>Sawicka Ewa</b> , Długosz Anna: Koenzym Q10 i jego rola w leczeniu chorób przyzębia, <i>Asystentka i Higienistka Stomatologiczna</i> , 2012, vol. 7, nr 2, s. 69-72	2
3	Guzik Anna, <b>Sawicka Ewa</b> , Długosz Anna: Rola estrogenów i czynników środowiskowych w raku prostaty, <i>Bromatologia i Chemia Toksykologiczna</i> , 2014, vol. 47, nr 1, s. 57-63	5
4	Tomczyńska Małgorzata, Saluk Joanna, <b>Sawicka Ewa</b> : Estrogenne działanie kadmu i glinu, <i>Problemy Higieny i Epidemiologii</i> , 2016, vol. 97, nr 1, s. 1-5	9
5	<b>Sawicka Ewa</b> , Wolniak Martyna, Piwowar Agnieszka: Mechanizmy oporności wielolekowej nowotworów, ze szczególnym uwzględnieniem raka piersi, <i>Farmacja Polska</i> , 2018, vol. 74, nr 8, s. 500-504	8
6	Jurkowska Karolina, <b>Sawicka Ewa</b> , Piwowar Agnieszka: Chrom - pierwiastek już dobrze znany czy wciąż nieznan - dwa oblicza działania, <i>Farmacja Polska</i> , 2019, vol. 75, nr 4, s. 208-218	70
7	<b>Sawicka Ewa</b> , Jurkowska Karolina, Piwowar Agnieszka: Estrogenowe działanie chromu - ważny metaloestrogen w modulowaniu szlaków endokrynych, <i>Farmacja Polska</i> , 2019, vol. 75, nr 7, s. 357-364, DOI:10.32383/farmpol/116118	70
8	Janiak Anna, Wojtysiak Paulina, Woźniak Anna, <b>Sawicka Ewa</b> : Chemoprewencja raka piersi, <i>Farmacja Polska</i> , 2022, vol. 78, nr 10, s. 580-588, DOI:10.32383/farmpol/157508	70
	Podsumowanie	236

## 4. Publikacje pełnotekstowe w suplementach czasopism

4.1. w czasopismach posiadających „impact factor” –

4.2. w czasopismach bez „impact factor”

Lp	Opis bibliograficzny	Punkty
1	Piotrowska Dorota, Długosz Anna, <b>Sawicka Ewa</b> : Parameters of the oxidative stress in exposure to aromatic hydrocarbons and alcoholic derivatives and the influence of coenzyme Q10, <i>Acta Poloniae Pharmaceutica</i> , 2004, vol. 61, nr suppl., s. 53-56, [MKNOL, Gdańsk-Sobieszewo (Poland), May 17-19, 2004]	5
	Podsumowanie	5

## 5. Listy naukowe do redakcji -

6. Publikacje z udziałem autora w badaniach wielośrodkowych w czasopismach (kontrybutorskie) -  
(autor wymieniony w dodatku (appendix) jako uczestnik badań wielośrodkowych)