

RADA DOSKONAŁOŚCI NAUKOWEJ PIECZĘĆ DEKRETACJI	
Data dekretacji: 26 XI 2021	Podpis osoby dekretującej: <i>[signature]</i>
Nazwa komórki organizacyjnej: 23	Osoba: <i>[signature]</i>
Uwagi:	

Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu. Rada Dyscypliny Nauki Farmaceutyczne, Wydział Farmaceutyczny, ul. Borowska 211, 50-556 Wrocław.

za pośrednictwem:

Rady Doskonałości Naukowej

pl. Defilad 1

00-901 Warszawa

(Pałac Kultury i Nauki, p. XXIV, pok. 2401)

Izabela Nawrot-Hadzik

Katedra Biologii i Biotechnologii Farmaceutycznej
Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

Rada Doskonałości Naukowej 00-901 Warszawa, pl. Defilad 1 Dział Kancelaryjny WPŁYNEŁO (RPW)	
26. 11. 2021	
Znak sprawy: 23.4000 236.2021	Zal.
Podpis: <i>[signature]</i>	Zal. <i>[signature]</i>

Wniosek

z dnia 23.11.2021r.

o przeprowadzenie postępowania w sprawie nadania stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie¹ nauki farmaceutyczne.

Określenie osiągnięcia naukowego będącego podstawą ubiegania się o nadanie stopnia doktora habilitowanego: Cykl powiązanych tematycznie artykułów naukowych, zgodnie z art.219 ust. 1.pkt.2b Ustawy.

Tytuł osiągnięcia naukowego: „**Wielokierunkowa aktywność biologiczna ekstraktów i związków zawartych w kłączach *Reynoutria* spp. wskazująca na ich potencjał terapeutyczny.**”

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^{*2}

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, 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 przeprowadzenie postępowania o nadanie stopnia doktora habilitowanego oraz realizacji praw i obowiązków oraz środków odwoławczych przewidzianych w tym postępowaniu.

Szczegółowa informacja na temat przetwarzania danych osobowych w postępowaniu dostępna jest na stronie www.rdn.gov.pl/klauzula-informacyjna-rod0.html

Izabela Nawrot-Hadzik
(podpis wnioskodawcy)

Załączniki:

1. Dane wnioskodawcy
2. Autoreferat
3. Wykaz osiągnięć naukowych

² * Niepotrzebne skreślić.

Załącznik 2



UNIWERSYTET MEDYCZNY
IM. PIASTÓW ŚLĄSKICH WE WROCŁAWIU

Izabela Nawrot-Hadzik

Autoreferat

Katedra Biologii i Biotechnologii Farmaceutycznej
Wydział Farmaceutyczny Uniwersytetu Medycznego
im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

Wrocław 2021

Spis Treści

1. Imię i nazwisko	3
2. Posiadane dyplomy, stopnie naukowe z podaniem nazwy, miejsca i roku ich uzyskania oraz tytułu rozprawy doktorskiej.....	3
3. Informacja o dotychczasowym zatrudnieniu w jednostkach naukowych.....	3
4. Omówienie osiągnięć, o których mowa w art. 219 ust. 1 pkt. 2 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2021 r. poz. 478 z późn. zm.).....	4
4.1.Tytuł osiągnięcia naukowego.....	4
4.2.Wykaz opublikowanych artykułów stanowiących osiągnięcie naukowe.....	4
4.3.Omówienie celu naukowego i osiągniętych wyników prac stanowiących podstawę wszczęcia postępowania habilitacyjnego.....	7
5. Informacje o wykazywaniu się istotną aktywnością naukową realizowaną w więcej niż jednej uczelni, instytucji naukowej lub instytucji kultury, w szczególności zagranicznej wraz z omówieniem pozostałego dorobku z okresu całej kariery zawodowej.....	35
6. Informacja o osiągnięciach dydaktycznych, organizacyjnych oraz popularyzujących naukę lub sztukę.....	57
7. Inne ważne informacje dotyczące kariery zawodowej, niewymienione w pkt. 1-6.....	60

1. Imię i nazwisko.

Izabela Nawrot-Hadzik

2. Posiadane dyplomy, stopnie naukowe z podaniem nazwy, miejsca i roku ich uzyskania oraz tytułu rozprawy doktorskiej.

- Dyplom magistra farmacji - 2010 r. Akademia Medyczna we Wrocławiu, na podstawie pracy magisterskiej pt. „Wyodrębnianie i ocena jakościowa frakcji garbnikowej z kłączy azjatyckich rdestowców” wykonanej w Katedrze i Zakładzie Biologii i Botaniki Farmaceutycznej Akademii Medycznej we Wrocławiu pod kierunkiem dr. Adama Matkowskiego.
- Dyplom specjalisty w specjalności farmacja apteczna - 2015 r. Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu.
- Dyplom doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki farmaceutyczne - 2019 r. Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu na podstawie wyróżnionej rozprawy doktorskiej pt.: „Różnorodność fitochemiczna kłączy inwazyjnych roślin leczniczych z rodzaju *Reynoutria* oraz ich aktywność przeciwdrobnoustrojowa i przeciwutleniająca” wykonanej w Katedrze i Zakładzie Biologii i Botaniki Farmaceutycznej Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu pod kierunkiem promotora prof. dr. hab. Adama Matkowskiego oraz promotora pomocniczego dr. Sylwestra Ślusarczyka.

3. Informacja o dotychczasowym zatrudnieniu w jednostkach naukowych.

- 2011-2012 - stanowisko asystenta w Katedrze Biologii i Botaniki Farmaceutycznej Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu.
- 2012-2016 - doktorant dziennych studiów doktoranckich w Katedrze Biologii i Botaniki Farmaceutycznej Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu.
- 2017-2020 - stanowisko asystenta w Katedrze Biologii i Botaniki Farmaceutycznej Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu.
- 2020 do chwili obecnej - stanowisko adiunkta w Katedrze Biologii i Biotechnologii Farmaceutycznej Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu (zmiana nazwy Katedry, poprzednio Katedra Biologii i Botaniki Farmaceutycznej).

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.).

4.1. Tytuł osiągnięcia naukowego

„Wielokierunkowa aktywność biologiczna ekstraktów i związków zawartych w kłączach *Reynoutria* spp. wskazująca na ich potencjał terapeutyczny.”

4.2. Wykaz opublikowanych artykułów stanowiących osiągnięcie naukowe

Moim osiągnięciem naukowym, będącym podstawą do ubiegania się o nadanie stopnia doktora habilitowanego jest cykl 6 powiązanych tematycznie artykułów naukowych (P1-P6), opublikowanych w latach 2020-2021. Sumaryczny *Impact Factor* przedstawionego cyklu publikacji według listy Journal Citation Reports (JCR), zgodnie z rokiem opublikowania, wynosi **35,258**, co odpowiada **760,00** punktom MEiN (Ministerstwa Edukacji i Nauki). W pięciu pracach przedłożonego cyklu jestem pierwszym autorem, w jednej pracy ostatnim autorem. W trzech pracach jestem autorem korespondencyjnym. (* - oznacza autora korespondencyjnego).

P1. Izabela Nawrot-Hadzik, Anna Choromańska, Renata Abel, Robert Preissner, Jolanta Saczko, Adam Matkowski*, Jakub Hadzik. Cytotoxic Effect of Vanicosides A and B from *Reynoutria sachalinensis* Against Melanotic and Amelanotic Melanoma Cell Lines and *in silico* Evaluation for Inhibition of BRAFV600E and MEK1. *Int J Mol Sci.* 2020, 21(13):4611.

Impact Factor: 5,923 Punkty MEiN: 140

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na zdefiniowaniu celu badawczego, ustaleniu metod, technik i narzędzi badawczych, administrowaniu projektem badawczym, izolacji badanych związków, współudziale w zarządzaniu danymi, opracowaniu analizy statystycznej, napisaniu wszystkich części manuskryptu oraz jego edycji, opracowaniu piśmiennictwa, a także pozyskaniu funduszy: konkursowy grant badawczy dla młodych naukowców, dla Izabeli Nawrot-Hadzik, nr. STM.D030.20.009 na projekt pod tytułem “ Aktywność cytotoksyczna nowych substancji czynnych z kłączy rdestowca sachalińskiego przeciw komórkom nowotworowym”.

P2. Izabela Nawrot-Hadzik*, Mikołaj Żmudzinski, Adam Matkowski, Robert Preissner, Małgorzata Kęsik-Brodacka, Jakub Hadzik, Marcin Drag, Renata Abel. *Reynoutria Rhizomes as a Natural Source of SARS-CoV-2 Mpro Inhibitors-Molecular Docking and In Vitro Study. Pharmaceuticals* 2021, 14(8):742.

Impact Factor: 5,863 Punkty MEiN: 100

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na zdefiniowaniu celu badawczego, ustaleniu metod, technik i narzędzi badawczych, zebraniu zespołu badawczego, współudziale w wykonaniu doświadczenia poprzez izolacje badanych ekstraktów, frakcji oraz związków chemicznych, zarządzaniu danymi, opracowaniu analizy statystycznej, napisaniu manuskryptu, opracowaniu piśmiennictwa, a także jako autor korespondencyjny na złożeniu manuskryptu do czasopisma i kontaktu z redakcją czasopisma oraz z zespołem badawczym przy edycji manuskryptu. W trakcie badania nadzorowałam prace zespołu badawczego.

P3. Izabela Nawrot-Hadzik*, Adam Matkowski, Artur Pitulaj, Barbara Sterczała, Cyprian Olchowcy, Anna Szewczyk, Anna Choromańska. *In vitro* gingival wound healing activity of extracts from *Reynoutria japonica* Houtt. rhizomes. *Pharmaceutics* 2021, 13(11):1764

Impact Factor: 6,321 Punkty MEiN: 100

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na zdefiniowaniu problemu badawczego, ustaleniu metod, technik i narzędzi badawczych, administrowaniu projektem badawczym, udziale w wykonaniu doświadczenia poprzez otrzymanie badanych ekstraktów oraz przeprowadzenie badań fitochemicznych i analizy fitochemicznej HPLC/DAD/ESI-HR-QTOF-MS ilościowej i jakościowej, a także zarządzaniu danymi, napisaniu wszystkich części manuskryptu oraz jego edycji, opracowaniu piśmiennictwa, współudziale przy pozyskaniu funduszy, a także jako autor korespondencyjny na złożeniu manuskryptu do czasopisma i kontaktu z redakcją czasopisma oraz z zespołem badawczym przy edycji manuskryptu.

P4. Izabela Nawrot-Hadzik, Adam Matkowski*, Jakub Hadzik, Barbara Dobrowolska-Czopor, Cyprian Olchowy, Marzena Dominiak, Paweł Kubasiewicz-Ross. Proanthocyanidins and Flavan-3-Ols in the Prevention and Treatment of Periodontitis-Antibacterial Effects. *Nutrients* 2021, 13(1):165.

Impact Factor: 5,717 Punkty MEiN: 140

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na zdefiniowaniu celu badawczego, ustaleniu metod, technik i narzędzi badawczych, przeprowadzeniu systematycznego przeglądu piśmiennictwa zgodnie z wytycznymi PRISMA, analizie literatury, organizacji wyników badania, napisaniu manuskryptu, edycji manuskryptu.

P5. Izabela Nawrot-Hadzik, Adam Matkowski*, Paweł Kubasiewicz-Ross, Jakub Hadzik. Proanthocyanidins and Flavan-3-ols in the Prevention and Treatment of Periodontitis-Immunomodulatory Effects, Animal and Clinical Studies. *Nutrients* 2021,13(1):239.

Impact Factor: 5,717 Punkty MEiN: 140

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na zdefiniowaniu celu badawczego, ustaleniu metod, technik i narzędzi badawczych, przeprowadzeniu systematycznego przeglądu piśmiennictwa zgodnie z wytycznymi PRISMA, analizie literatury, organizacji wyników badania, napisaniu manuskryptu, edycji manuskryptu.

P6. Arleta Dołowacka-Jóźwiak, Adam Matkowski*, **Izabela Nawrot-Hadzik***. Antiglycoxidative properties of extracts and fractions from Reynoutria rhizomes. *Nutrients* 2021, 13(11):4066.

Impact Factor: 5,717 Punkty MEiN: 140

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na współudziale przy definiowaniu celu badawczego, ustaleniu metod, technik i narzędzi badawczych, otrzymaniu ekstraktów i frakcji poddanych badaniom, a także współudziale przy pozostałych badaniach, przeprowadzeniu analizy statystycznej, administrowaniu projektem, pomocy przy pisaniu manuskryptu i jego edycji, a także jako współautor korespondencyjny na złożeniu manuskryptu do czasopisma i kontaktach z redakcją czasopisma oraz z zespołem badawczym przy edycji manuskryptu.

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

Wprowadzenie

Do 19 wieku jedynymi środkami leczniczymi stosowanymi przez ludzi od początku ich dziejów były substancje i preparaty pochodzenia naturalnego. Przede wszystkim były to różnego rodzaju wyciągi roślinne. Pierwsze pojedyncze związki stosowane w leczeniu chorób pochodziły z naturalnych surowców. Były to alkaloidy, na czele z morfiną, wyizolowaną z opium przez Friedricha Willhelma Sertürnera około roku 1805 [1]. W następnych latach izolowano kolejne naturalne substancje, badając ich aktywność biologiczną, była to m.in. nikotyna z tytoniu, kannabinoidy z liści konopi, kofeina z herbaty i kawy, glikozydy nasercowe (digoksyna i digitoksyna) z naparstnicy włnistej, chinina z drzewa chinowego oraz salicylany z wierzby białej. Początek ery leków syntetycznych można datować na 1869 rok, w momencie wprowadzenia do leczenia pierwszego syntetycznego leku- wodzianu chloralu jako środka uspakajająco-nasennego. Inne szeroko stosowane syntetyczne leki wprowadzane w drugiej połowie 19 wieku bądź na początku 20 wieku do leczenia to barbiturany, leki przeciwbólowe i przeciwgorączkowe tj. acetanilid, fenacetyna, acetaminofen i kwas acetylosalicylowy [2]. Dalszy rozwój technik syntezy i otrzymywanie nowych syntetycznych związków leczniczych spowodowały zmniejszenie znaczenia naturalnych produktów leczniczych i tradycyjnych systemów terapeutycznych. W ostatnich dekadach widać jednak większe zainteresowanie zarówno naukowców jak i firm farmaceutycznych produktami pochodzenia naturalnego. Wyjątkowa różnorodność chemiczna naturalnych związków, trudnych bądź kosztownych w syntezie, o wielorakiej aktywności biologicznej zachęca badaczy do poszukiwania wśród nich remediów na trudne w leczeniu choroby. Cennym źródłem związków o wysokiej aktywności biologicznej są surowce roślinne stosowane w Tradycyjnej Medycynie, będącej jednym z najstarszych wciąż funkcjonującym systemem terapeutycznym na świecie. Przez wieki różne społeczeństwa na świecie wypracowały przydatne metody leczenia bazując na dostępnych w otoczeniu surowcach roślinnych lub zwierzęcych. Spisane obserwacje stosowania owych remediów w chorobach ludzkich (dawne „clinical study”) stanowią cenne informacje i bazę do poszukiwania nowych środków leczniczych, jak miało to miejsce w przypadku artemizyniny, związku

antymalarycznego wyizolowanego w 1972 z bylicy rocznej (*Artemisia annua* L.), stosowanej w leczeniu malarii w Tradycyjnej Medycynie Chińskiej (TCM), przynajmniej od czasów dynastii Jin, co zostało opisane przez doktora Hong Ge (284–384 r.) w dziele *Zhou Hou Bei Ji Fang* [3][4]. Warto zauważyć, że wiele leków pochodzenia roślinnego stosowanych obecnie w medycynie klinicznej wywodzi się z Tradycyjnej Medycyny [5]. Oprócz poszukiwania naturalnych związków chemicznych o wysokim potencjale terapeutycznym, pożądane są badania dokumentujące skuteczność i bezpieczeństwo stosowania preparatów roślinnych, których wskazania terapeutyczne wynikają jedynie z tradycyjnego zastosowania.

Prace badawcze prowadzone przeze mnie przed uzyskaniem stopnia doktora, przede wszystkim skupione były na ocenie profilu fitochemicznego kłączy azjatyckich roślin leczniczych z rodzaju *Reynoutria*: rdestowca japońskiego (*Reynoutria japonica* Houtt.), rdestowca sachalińskiego (*R. sachalinensis* (F.Schmidt) Nakai), rdestowca pośredniego (*R. x bohemica* Chrtek & Chrtková), a także ich aktywności przeciwutleniającej i przeciwdrobnoustrojowej. Kłącze jednego z badanych taksonów - rdestowca japońskiego, jest ważnym chińskim surowcem, znanym w Tradycyjnej Medycynie Chińskiej jako Huzhang, wymienionym w Farmakopei Chińskiej Republiki Ludowej, a od 2017 roku także w Farmakopei Europejskiej wśród leków ziołowych pod nazwą *Polygoni cuspidati rhizoma et radix*. W Chinach stosowanie tego surowca ma długą tradycję. Pierwsze pisemne zapisy dotyczące stosowania tego gatunku jako rośliny leczniczej odnajdujemy w „Mingyi Bielu”, znanej monografii tradycyjnej medycyny chińskiej napisanej w czasach panowania dynastii Han, około 1800 lat temu [6]. Pisane w kolejnych wiekach chińskie monografie TCM donoszą o wielokierunkowym działaniu ekstraktów otrzymanych z kłączy tego gatunku. Dowiadujemy się o jego zastosowaniu w leczeniu chorób zapalnych, infekcji skóry, ropni, bólu gardła, bólu zębów, wrzodu, hemoroidów, przewlekłego zapalenia oskrzeli, zapalenia cewki moczowej, zastoju krwi poporodowej, kamicy żółciowej, nerkowej, a także hiperlipidemii i innych [6]. W japońskim tradycyjnym ziołolecznictwie surowiec ten jest stosowany w leczeniu różnego typu stanów zapalnych [7], a w koreańskiej medycynie ludowej m.in. w celu utrzymania higieny jamy ustnej [8]. Informacje na temat zastosowania rdestowca sachalińskiego w tradycyjnej medycynie dalekiego wschodu nie są tak obszerne jak w przypadku rdestowca japońskiego, nie jest on stosowany w Tradycyjnej Medycynie Chińskiej czy wymieniany w farmakopeach. Z

nielicznych publikacji dowiadujemy się, że kłącza tego gatunku stosowano w medycynie ludowej w Chinach jako środek wywołujący miesiączkę, przeczyszczający i diuretyczny, a w Japonii jako środek przeciwbólowy i hemostatyczny [9]. Ze względu na fakt zaobserwowania występowania rdestowca pośredniego dopiero w 1983 roku w Europie oraz w 1997 roku w Japonii, nie istnieją dane na temat jego tradycyjnego zastosowania leczniczego. Z przeprowadzonych przeze mnie badań wynikało, że surowce te są bogatym źródłem związków o wysokiej aktywności antyoksydacyjnej.

Zaobserwowałam, że za wysoką aktywność antyoksydacyjną w największym stopniu odpowiadają obecne w ekstraktach procyjanidyny. Dotychczas aktywność ta wiązana była z wysoką zawartością stilbenów (w tym z resweratrole) w kłączach rdestowca japońskiego [10]. Co więcej, najaktywniejsze okazały się być ekstrakty otrzymane z niefarmakopealnego surowca - kłączy rdestowca sachalińskiego, charakteryzujące się najwyższą zawartością procyjanidyn, disacharydowych estrów fenylopropanoidów oraz brakiem stilbenów. Wyniki moich badań ukazały kłącza rdestowców jako surowce garbnikowe o wysokim potencjale antyoksydacyjnym. Co więcej, w trakcie prac badawczych wyizolowałam m.in. związki o dotychczas mało poznanej aktywności biologicznej należące do disacharydowych estrów fenylopropanoidów: wanikozydy A, B, C, hydropiperozyd, tatarazyd B oraz nowy, dotychczas nieopisany w literaturze związek: (3,6-O-di-p-kumarylo)- β -frukto-furanozylo-(2 \rightarrow 1)-(2'-O-acetylo-6'-O-feruloilo)- β -glukopiranozyd [11]. Kolejnym osiągnięciem było zweryfikowanie, w oparciu o tradycyjne zastosowanie w ziołolecznictwie Azji Wschodniej, działania przeciwbakteryjnego ekstraktów z kłączy rdestowców przeciwko patogenom próchnicy: *Streptococcus mutans* i *Streptococcus sanguinis*. Badania wykazały najsilniejszą aktywność przeciwbakteryjną, farmakopealnego surowca- rdestowca japońskiego, stosowanego w tradycyjnej medycynie Chin, Japonii i Korei. W stężeniach od 1000 μ g/ml do 2000 μ g/ml powodował on zahamowanie wzrostu *S. mutans* i *S. sanguinis* oraz śmierć większości tych bakterii, jednocześnie nie wykazując cytotoksyczności w stosunku do ludzkich dziąsłowych fibroblastów. Dodatkowym zaobserwowanym działaniem był stymulujący wpływ niskich stężeń ekstraktu (5 - 500 μ g/ml) na żywotność ludzkich fibroblastów jamy ustnej. Zasugerowałam, że zaobserwowana aktywność, może tłumaczyć kolejne wskazania do stosowania tego surowca w TMC i może być wykorzystana w leczeniu chorób i ran dziąseł, co należy potwierdzić dodatkowymi badaniami [12].

Przedstawione do oceny osiągnięcie naukowe jest kontynuacją poprzednich badań, skupia się jednak nie na profilu fitochemicznym azjatyckich rdestowców, który został wcześniej ustalony, a na poszczególnych związkach oraz grupach związków w kontekście ich aktywności biologicznej, zarówno tej powiązanej z tradycyjnymi wskazaniami jak i nowej, zaproponowanej na podstawie analizy struktur wyizolowanych związków.

Przedstawione do oceny osiągnięcie naukowe dotyczy weryfikacji następujących hipotez badawczych:

- Wyizolowane z kłączy rdestowca sachalińskiego związki- wanikozyd A i B klasyfikują się ze względu na budowę chemiczną do disacharydowych estrów fenylopropanoidów, wśród których znajdują się związki o udowodnionej cytotoksyczności w stosunku do różnych linii komórek nowotworowych. Obecność kluczowego dla cytotoksyczności tych związków ugrupowania feruloilowego w pozycji C6 oraz wcześniejsze doniesienia na temat hamowania przez wanikozyd B kancerogenezy mysiego guza skóry były powodem do postawienia hipotezy **H1**, że wanikozyd A i B mogą wykazywać aktywność cytotoksyczną w stosunku do linii komórek czerniaka melanotycznego i amelanotycznego [**P1**].
- Jednym ze wskazań tradycyjnego zastosowania kłączy rdestowca japońskiego są choroby zapalne oraz infekcje. Surowiec ten jest również ważnym komponentem złożonego leku ziołowego TCM- Shu Feng Jie Du rekomendowanego przez CFDA (China Food and Drug Administration) w leczeniu uszkodzenia płuc wywołanym wirusem grypy H1N1 i H5N9. Stosowanie tego leku ziołowego w Chinach w leczeniu COVID-19, jak również obiecujące wyniki badań dokowania molekularnego związków zawartych w rdestowcach do kluczowych enzymów wirusa SARS-CoV-2 doprowadziło do postawienia hipotezy **H2**, że kłącza rdestowców z rodzaju *Reynoutria* mogą być źródłem związków będących inhibitorami proteazy cysteinowej SARS-CoV-2 M^{pro} [**P2**].
- Wyniki moich wcześniejszych badań, pokazujące stymulujący wpływ ekstraktu z kłączy rdestowca japońskiego na żywotność ludzkich dziąsłowych fibroblastów oraz tradycyjne zastosowanie tego surowca w leczeniu ran i

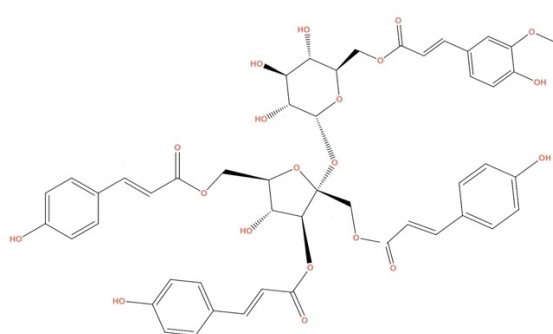
utrzymaniu higieny jamy ustnej doprowadziło do postawienia hipotezy **H3** mówiącej o tym, że ekstrakty z rdestowca japońskiego mogą stymulować proces gojenia ran dziąseł [**P3**].

- Wyniki dotychczasowych moich badań nad rdestowcami z rodzaju *Reynoutria*, wykazały wysoką zawartość flawan-3-oli i proantocyjanidyn w badanych kłączach. Związki te odpowiadały m.in. za wysoką aktywność antyoksydacyjną ekstraktów, a także procesy stymulujące podziały fibroblastów. Doniesienia te, jak również tradycyjne zastosowanie badanych przeze mnie ekstraktów w utrzymaniu higieny jamy ustnej skłoniły mnie do głębszych badań nad tymi związkami i postawienia hipotezy **H4**, mówiącej o tym, że flawan-3-ole oraz proantocyjanidyny mogą wykazywać działanie prewencyjne i lecznicze w chorobach przyzębia [**P4 i P5**].
- Znany hamujący wpływ antyoksydantów na nieenzymatyczny proces glikacji protein zachodzący w organizmie z udziałem cukrów, jak również doniesienia na temat antyglukacyjnej aktywności ekstraktów otrzymanych z liści *Reynoutria japonica*, były powodem postawienia hipotezy **H5**, że otrzymane przeze mnie ekstrakty i frakcje z kłączy rdestowców z rodzaju *Reynoutria* będące bogatym źródłem związków polifenolowych o wysokiej aktywności antyoksydacyjnej mogą wykazywać aktywność antyglukooksydacyjną wobec albuminy ludzkiej i wołowej [**P6**].

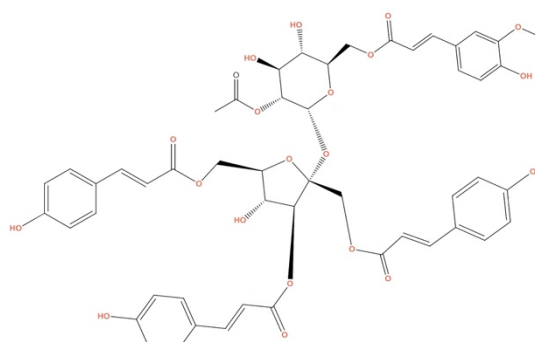
Weryfikacja hipotezy H1.

Ocena aktywności cytotoksycznej wanikozydu A i B wyizolowanych z rdestowca sachalińskiego w stosunku do linii komórek czerniaka melanotycznego i amelanotycznego oraz ocena inhibicji kinaz BRAFV600E i MEK1 w badaniach *in silico* [P1].

Wyizolowane przeze mnie, z kłączy rdestowca sachalińskiego (*Reynoutria sachalinensis*), w drodze wcześniejszych badań wanikozydy A i B (Rycina 1) są rzadko występującymi w roślinach polifenolami, sklasyfikowanymi na podstawie ich budowy chemicznej do disacharydowych estrów fenylopropanoidów.



Wanikozyd B



Wanikozyd A

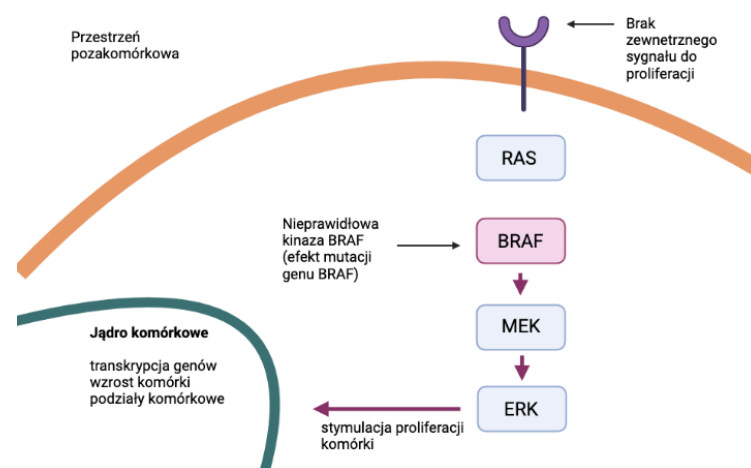
Rycina 1. Wzory strukturalne wyizolowanych z kłączy rdestowca sachalińskiego wanikozydów.

Badania nad innymi związkami należącymi do tej samej grupy związków wykazały ich aktywność cytotoksyczną w stosunku do różnych linii komórek nowotworowych. Wykazano, że *O*-podstawione grupy feruloilowe w pozycji C-6 lub C'1 odgrywają kluczową rolę w cytotoksyczności tych związków. Ponadto zaobserwowano, że większa ilość grup acetylowych może spotęgować tą aktywność [13],[14]. Wyizolowane przeze mnie wanikozydy posiadają wspomnianą grupę feruloilową w pozycji C-6. Co więcej, wanikozyd A różni się od wanikozydu B jednym dodatkowym *O*-podstawnikiem- grupą acetylową w pozycji C-2 glukopiranozy, przez co związki te stanowią razem dobry materiał do badań również nad istotnością grupy acetylowej w badanej aktywności. Dotychczasowe badania nad wpływem tych związków na komórki nowotworowe ograniczają się jedynie do kilku doniesień. Mianowicie, wykazano, że oba wanikozydy działają jako inhibitory kinazy białkowej C (PKC-protein kinase C) i wykazują cytotoksyczność wobec linii komórkowej MCF (linia komórkowa estrogenozależnego gruczolakoraka piersi) w dawkach submikromolowych, nie podano jednak

dokładnych stężeń wanikozydów wykazujących cytotoksyczość [15]. W innym badaniu udowodniono, że wanikozyd B hamował karcynogenezę mysiego guza skóry indukowanego przez TPA (12-O-tetradekanoiloforbol-13-octan) i wykazywał działanie antyproliferacyjne w stosunku do komórek raka sutka linii MDA-MB-231 ($IC_{50}=9.0 \mu M$) [16].

Do badania nad wanikozydami włączyłam dwie nowotworowe linie komórkowe noszące mutacje V600E BRAF: linię komórek czerniaka melanotycznego A375 (BRAFFV600E) i linię komórek czerniaka amelanotycznego C32 (BRAFFV600E).

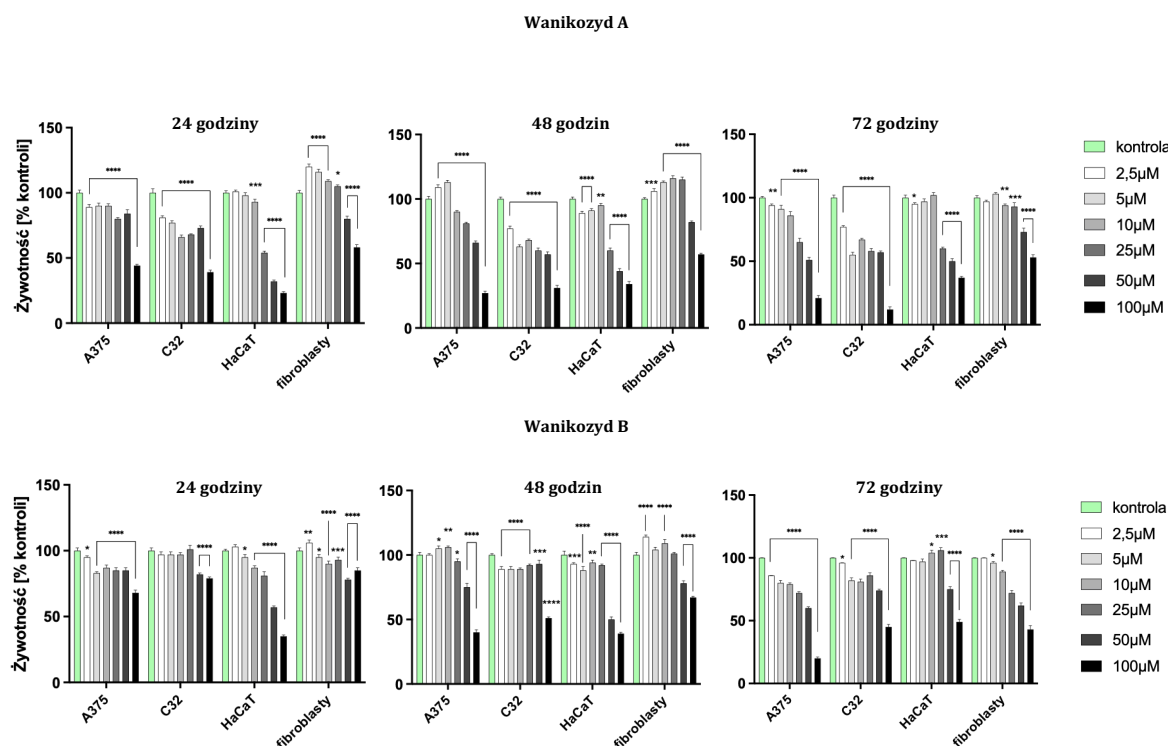
Czerniak jest złośliwym nowotworem wywodzącym się z neuroektodermalnych komórek melanocytarnych. Częstość występowania czerniaka w populacji ludzkiej stale wzrasta, a śmiertelność w grupie pacjentów z zaawansowaną postacią tej choroby jest bardzo wysoka. Chociaż czerniak stanowi tylko 4% wszystkich nowotworów skóry, jest odpowiedzialny za ponad 80% zgonów związanych z rakiem skóry [17]. Zlokalizowany czerniak we wczesnym stadium jest leczony chirurgicznie, a następnie chemioterapią i radioterapią. Spora część pacjentów jest jednak diagnozowana dopiero w momencie stadium regionalnego zaawansowania lub uogólnienia – w takich przypadkach istniejące standardowe metody leczenia wykazują ograniczoną skuteczność [18]. Rzadko występujący typ czerniaka – czerniak amelanotyczny – który wykazuje brak lub niewielką pigmentację, jest jeszcze trudniejszy w diagnozie i wiąże się z większym ryzykiem zgonu i nawrotu [19]. W około 75% przypadków czerniaka skóry stwierdza się mutacje w szlaku RAS/RAF/MEK/ERK kinazy MAP (MAPK)[20]. Za nadmierną aktywację szlaku odpowiada w dominującym stopniu mutacja genu kodującego kinazę BRAF (type B rapid accelerated fibrosarcoma), obserwowana w około 50% czerniaków, ale także innych nowotworach np. w raku jelita grubego, glejakach, raku brodawkowatym, tarczycy i innych (Rycina 2).



Rycina 2. Nadmierna aktywacja szlaku RAS/RAF/MEK/ERK w wyniku mutacji genu kodującego kinazę BRAF.

Spośród mutacji BRAF najczęściej spotykaną jest mutacja V600E BRAF (70%–80% wszystkich mutacji BRAF, pozostałe, rzadziej występujące to mutacje BRAF V600K, V600D lub V600R) [21]. Wykazano, że mutacja V600E BRAF wiąże się z bardziej agresywnymi cechami guza i zmniejszoną przeżywalnością u chorych na czerniaka [22]. Badania nad selektywnymi inhibitorami BRAF (vemurafenib, dabrafenib) wykazały ich wysoką skuteczność przy akceptowalnych skutkach ubocznych u pacjentów z tą mutacją. Niestety, po wstępnej odpowiedzi następuje rozwój nabytej oporności. Główne mechanizmy oporności obejmują reaktywację sygnalizacji ERK [23], dlatego badane jest blokowanie kolejnego etapu kaskady MAPK za pomocą inhibitorów MEK.

W pierwszym etapie badań za pomocą testu MTT, wykazałam cytotoksyczny wpływ wanikozydu A i B na linię komórek czerniaka melanotycznego A375 (BRAFFV600E) i linię komórek czerniaka amelanotycznego C32 (BRAFFV600E) (Rycina 3). Aby sprawdzić, czy związki te są selektywnie cytotoksyczne wobec linii komórkowych czerniaka, do badań włączyłam również dwie nienowotworowe linie komórkowe — keratynocyty (HaCaT) i fibroblasty.



Rycina 3. Żywotność linii komórkowej A375, C32, HaCaT i fibroblastów po 24, 48 i 72 godzinach inkubacji z różnymi stężeniami wanikozydu A i wanikozydu B. Żywotność komórek wyrażono jako procent traktowanych komórek w stosunku do kontroli negatywnej – komórek nietraktowanych badanymi związkami. Słupki błędów pokazują średnie \pm SD dla $n \geq 3$. * oznacza wyniki statystycznie istotny przy $p \leq 0,05$, ** dla $p \leq 0,01$, *** dla $p \leq 0,001$, **** dla $p \leq 0,0001$.

Wanikozyd A obniżył żywotność komórek czerniaka amelanotycznego C32 znacznie silniej niż wanikozyd B, na co wpływ musiała mieć dodatkowa grupa acetylowa w jego strukturze chemicznej. Znaczne obniżenie żywotności komórek C32 obserwowano już przy najniższych zastosowanych stężeniach 2,5 i 5,0 μM (spadek żywotności komórek do 55% po 72 h inkubacji). Prowadzone dotychczas badania cytotoksyczności tej grupy związków wskazują, że istotne znaczenie dla tej aktywności ma wysoki potencjał redoks badanych związków. Związki posiadające w swojej strukturze grupę feruloilową o wyższym potencjale redoks niż grupa kumaroilowa wykazywały silniejszą cytotoksyczność, przy czym istotne było położenie grupy feruloilowej. Obecność dodatkowej grupy acetylowej w cząsteczce podnosiła potencjał redoks cząsteczki, a także jej cytotoksyczność w stosunku do komórek nowotworowych [13],[14]. Jednym z możliwych mechanizmów cytotoksyczności badanych związków mogła być ich wysoka aktywność redoks (wyższa wanikozydu A aniżeli B) prowadząca do generowania reaktywnych form tlenu (RFT) w komórce nowotworowej, a następnie do jej uszkodzenia i śmierci. Zaangażowanie tego mechanizmu w śmierć komórek czerniaka może tłumaczyć istotnie mniejszą aktywność cytotoksyczną obu badanych wanikozydów w stosunku do komórek czerniaka melanotycznego A375, zawierającego znacznie wyższą zawartość melaniny, będącej silnym antyoksydantem, chroniącym komórki melanocytów oraz komórki czerniaka melanotycznego przed uszkodzeniami spowodowanymi przez wolne rodniki [24]. Wyniki przeprowadzonego testu „RealTime-Glo™ Annexin V Apoptosis and Necrosis” również wskazują na udział RFT w śmierci komórek nowotworowych. W przypadku komórek nowotworowych czerniaka melanotycznego A375 głównym mechanizmem doprowadzającym do śmierci komórek po inkubacji z wanikozydami była programowana śmierć komórek w postaci apoptozy. W przypadku linii czerniaka amelanotycznego C32, odpowiedź komórek na wanikozydy była bardziej złożona. Oprócz indukcji apoptozy widoczna była początkowa utrata integralności błony komórkowej, co wskazuje na dodatkowy mechanizm śmierci komórki, tj. nekrozę. Należy wspomnieć, że w niektórych przypadkach, takich jak uszkodzenie komórek przez rodniki tlenowe, mogą wystąpić jednocześnie dwa mechanizmy śmierci komórki – apoptoza i nekroza wywołana przez zwiększoną przepuszczalność błony mitochondrialnej, tzw. permeability transition pore (PTP)-mediated necrosis [25]. Wanikozydy, podobnie jak inne polifenole, mogą indukować stres oksydacyjny w komórkach nowotworowych i jednocześnie poprzez różne mechanizmy prowadzić do śmierci komórki [26]. Wyniki badań *in silico* wskazują, że oba wanikozydy mogą obniżać żywotność badanych komórek czerniaka

melanotycznego A375 (BRAFFV600E) i amelanotycznego C32 (BRAFFV600E) poprzez hamowanie kinaz BRAF(V600E) and MEK1, blokując w ten sposób dalsze przekazywanie sygnału do kinaz efektorowych ERK. Dokowanie molekularne wykazało, że oba związki tworzą wiązania wodorowe w miejscach kluczowych dla aktywności katalitycznej kinazy BRAFFV600E i kinazy MEK-1, podobnie jak badane, znane inhibitory- ligand PLX4032 (inhibitor kinazy BRAFFV600E) oraz ligand UCB135377 (inhibitor kinazy MEK-1). Odkrycie to należy potwierdzić badaniami *in vitro*. Wyniki moich badań sugerują, że niskie dawki wanikozydów wykazują selektywną cytotoksyczność w stosunku do badanych komórek nowotworowych czerniaka nie wpływając istotnie na żywotność keratynocytów i fibroblastów. Istotny spadek żywotności tych komórek był widoczny dopiero przy inkubacji z wanikozydami o stężeniu 25 μM dla keratynocytów oraz 50 μM dla fibroblastów. Co więcej wyniki testu „RealTime-Glo™ Annexin V Apoptosis and Necrosis” z użyciem keratynocytów i fibroblastów wykazał, że nawet po 24 godzinach inkubacja z 50 μM wanikozydu A lub B nie było oznak wtórnej martwicy keratynocytów lub fibroblastów (wyjątek stanowi wpływ 50 μM wanikozydu B na keratynocyty, gdzie widoczny był niewielki wzrost fluorescencji będącej markerem martwicy komórek). Obserwowany zatem istotny spadek żywotności komórek linii nienowotworowych w teście MTT mógł być wynikiem jedynie obniżenia aktywności oksydacyjnej mitochondriów, a nie wynikiem śmierci komórek.

Uzyskane wyniki badań były podstawą do złożenia projektów wynalazczych, których jestem współtwórcą, zgłoszonych do urzędów patentowych w kraju i za granicą, odpowiednio numery zgłoszenia-P.434495 oraz PCT/PL2021/050049.

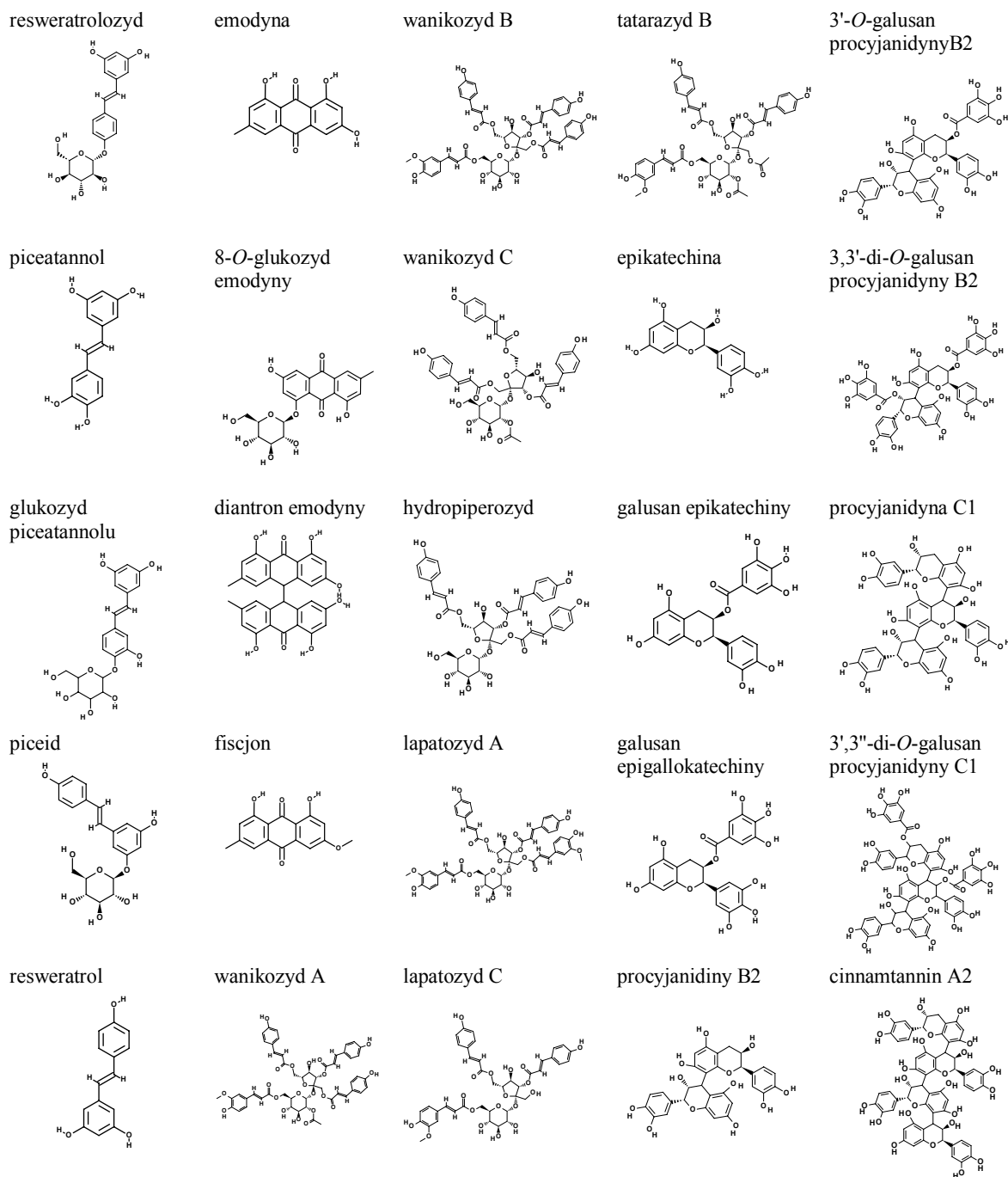
Weryfikacja hipotezy H2

Kłacza rdestowców z rodzaju *Reynoutria* źródłem związków będących inhibitorami proteazy cysteinowa SARS-CoV-2 M^{pro} - dokowanie molekularne oraz badanie *in vitro* [P2].

Nowy koronawirus- SARS-CoV-2 (ang. severe acute respiratory syndrome coronavirus 2) powodujący ostry syndrom zapalenia płuc, chorobę nazwaną według zaleceń WHO: COVID-19 (Coronavirus Disease 2019), został po raz pierwszy opisany w grudniu 2019 roku, w mieście Wuhan w Chinach [27]. Wysoce zakaźny wirus rozpowszechnił się na całym świecie osiągając rozmiary pandemii. Do dnia dzisiejszego -16.11.2021r., według bazy danych Uniwersytetu Johnsa Hopkinsa: <https://coronavirus.jhu.edu/data>, dostęp 16.11. 2021 r. na całym świecie

zgłoszono ponad 254 miliony przypadków zachorowań i ponad 5 milionów zgonów z powodu COVID-19. Opracowanie szczepionek dało nadzieję na przejęcie kontroli nad pandemią, jednak ze względu na problemy z dostępnością, dystrybucją szczepionek, ale także oporu części społeczeństwa przed szczepieniem oraz zdolności wirusa do mutacji, nadal istnieje potrzeba opracowania skutecznego leku na tę chorobę. Jednym ze źródeł związków o potencjalnym działaniu przeciwwirusowym są rośliny lecznicze TCM (Traditional Chinese Medicine) stosowane w Chinach we wspomagającym leczeniu COVID-19. Kłącza rdestowca japońskiego *Reynoutria japonica* są ważnym komponentem złożonego leku ziołowego TCM- Shu Feng Jie Du rekomendowanego przez CFDA (China Food and Drug Administration) w leczeniu uszkodzenia płuc wywołanym wirusem grypy H1N1 i H5N9 [28], jak również stosowane są w Chinach w leczeniu COVID-19, głównie w połączeniu z innymi lekami [29], [30]. Powyższe doniesienia, jak również tradycyjne zastosowanie tego surowca w chorobach zapalnych, infekcyjnych oraz obiecujące wyniki badań dokowania molekularnego związków zawartych w rdestowcach z rodzaju *Reynoutria* do kluczowych enzymów wirusa SARS-CoV-2 było powodem zaprojektowania badania mającego na celu wykazanie, że rośliny te są źródłem związków o aktywności przeciwwirusowej w stosunku do SARS-CoV-2. Za cel molekularny potencjalnej terapii antywirusowej obrałam istotny dla cyklu życiowego tego wirusa enzym-proteazę cysteinową SARS-CoV-2 M^{pro} (znana również jako 3CL^{pro}). Enzym ten jest jednym z niestrukturalnych białek koronawirusa (Nsp5). SARS-CoV-2 M^{pro} odpowiada za procesowanie niedojrzałych białek wirusa- nie wirusowe poliproteiny, wytwarzając 12 białek niestrukturalnych (Nsp4-Nsp16), w tym polimerazę RNA zależną od RNA (RdRp, Nsp12) i helikazę (Nsp13). Przewiduje się, że zahamowanie proteazy SARS-CoV-2 M^{pro} może zapobiegać replikacji wirusa [31], [32].

Do badań nad inhibicją SARS-CoV-2 M^{pro} włączyłam 25 związków, należących do 5 różnych grup chemicznych, stanowiących istotne pod względem zawartości lub aktywności biologicznej komponenty kłącza rdestowca japońskiego *Reynoutria japonica* i rdestowca sachalińskiego *Reynoutria sachalinensis* (gatunek pokrewny). Były to związki należące do stilbenów, antrachinonów, disacharydowych estrów fenylopropanoidów, flawan-3-oli i procyanidyn. W pierwszym etapie badań przeprowadzono dokowanie molekularne 25 związków do miejsca wiążącego SARS-CoV-2 M^{pro} w celu wytypowania potencjalnych inhibitorów (Rycina 4).



Rycina 4. Struktury związków poddane dokowaniu molekularnemu do miejsca wiążącego SARS-CoV-2 M^{PrO}.

Miejsce wiążące SARS-CoV-2 M^{PrO} oraz kluczowe oddziaływania wytypowano analizując kompleks proteazy SARS-CoV-2 M^{PrO} ze znanym ligandem N3 i porównano z literaturą [33]. Najlepsze parametry dokowania zaobserwowano dla procyjanidyn (3,3'-di-*O*-galusan procyjanidyny B2, procyjanidyna C1, 3',3''-di-*O*-galusan procyjanidyny C1, cinnamtannin A2), estrów disacharydów fenylopropanoidów (wanikozyd A, wanikozyd B, wanikozyd C, hydropiperozyd, lapatozyd C, tatarazyd B) oraz antrachinonów (emodyna, diantron emodyny). W przypadku prawie wszystkich tych związków zaobserwowano oddziaływania z resztami

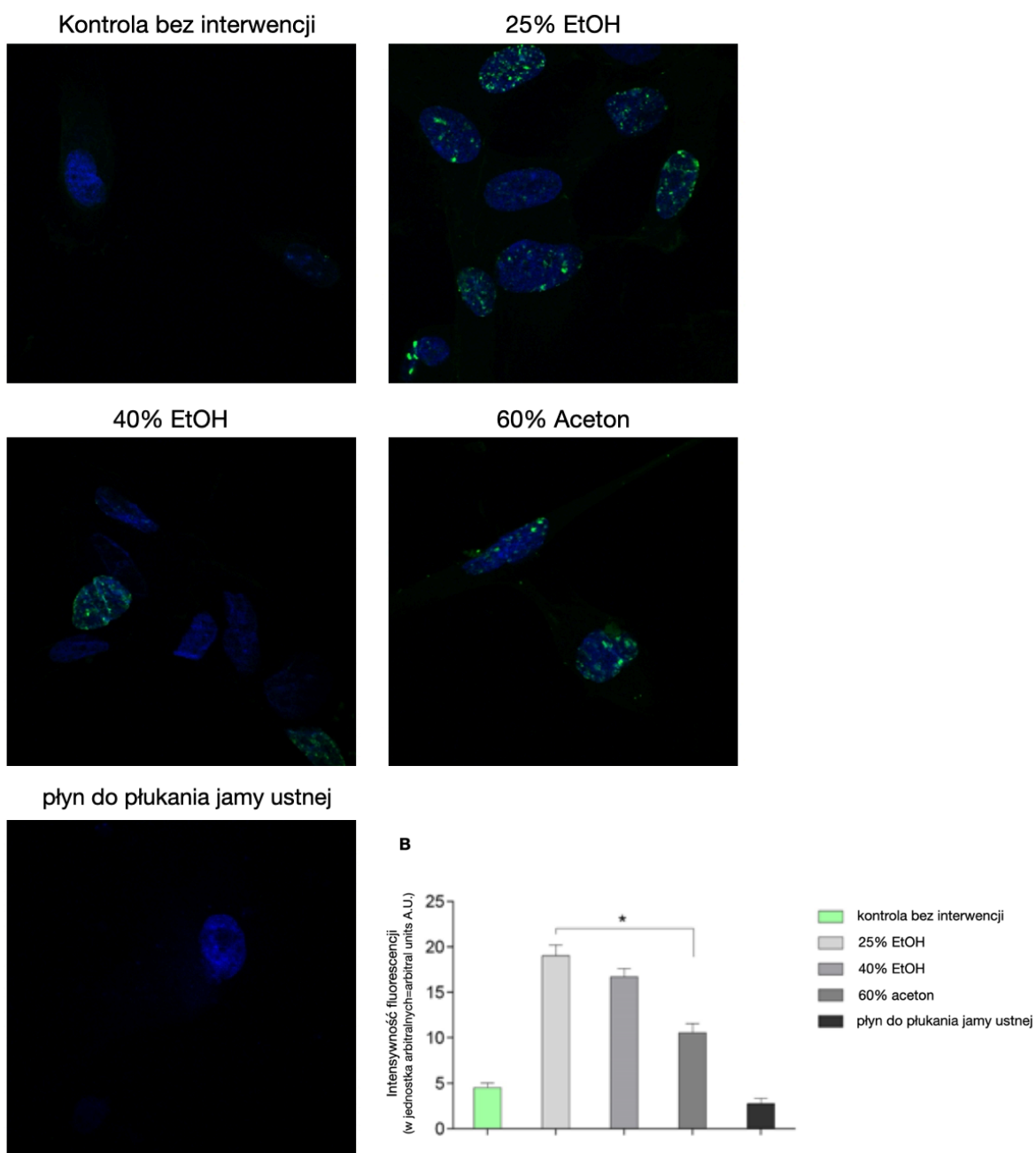
katalitycznymi — Cys145 i His41. Dodatkowo obserwowano wiązania wodorowe z takimi resztami jak Gly143, Ser144, Glu166, Gln189 lub Thr190. Oddziaływanie z tymi resztami występowało również w przypadku ligandu N3. Ponadto, prawie dla wszystkich tych związków wyniki GOLD docking scores są podobne lub wyższe niż wynik dla ligandu N3. Do dalszych badań *in vitro* z udziałem rekombinowanego enzymu SARS-CoV-2 Mpro i fluorescencyjnego substratu peptydowego (QS1) wytypowano 11 związków, wśród których znajdowały się te o najlepszych wynikach dokowania jak i te o gorszych wynikach celem weryfikacji wyników dokowania. Były to wanikozyd A, wanikozyd B, resweratrol, piceid, emodyna, epikatechina, galusan epikatechiny, galusan epigallokatechiny, procyjanidyna B2, procyjanidyna C1, 3,3'-di-*O*-galusan procyjanidyny B2. Do badań *in vitro* włączyłam również ekstrakty (70% aceton) i frakcje (dichlorometan, eter dietylowy, octan etylu, butanol, woda) otrzymane z kłączy *R. japonica* i *R. sachalinensis* w toku wcześniejszych badań, poddane szczegółowej analizie fitochemicznej [10]. Spośród badanych związków chemicznych najlepsze wyniki inhibicji SARS-CoV-2 Mpro obserwowano dla wanikozydu A i wanikozydu B, odpowiednio $IC_{50} = 23.10 \mu M$ i $43.59 \mu M$, co korelowało z wynikami z dokowania molekularnego. Ekstrakty i frakcje istotnie hamowały SARS-CoV-2 Mpro. Najaktywniejsze były frakcje butanolowe, $IC_{50} = 4.031 \mu g/mL$ dla *R. sachalinensis* i $IC_{50} = 7.877 \mu g/mL$ dla *R. japonica*. Nasze wcześniejsze badania pokazują, że dominującymi związkami w tych frakcjach są procyjanidyny o wysokim stopniu polimeryzacji, wyższym od dimerów i trimerów procyjanidyn włączonych do badania inhibicji SARS-CoV-2 Mpro [34]. Hamujący wpływ procyjanidyn o wysokim stopniu polimeryzacji na replikację wirusa SARS-CoV-2 dostarczają również dane z innych eksperymentów [35]. Biorąc pod uwagę, że inhibicja SARS-CoV-2 Mpro może zapobiec replikacji wirusa, nasze badania dostarczają danych, które mogą wyjaśnić korzystny wpływ ekstraktów z kłączy rdestowca japońskiego *R. japonica* stosowanych w Chinach we wspomagającym leczeniu COVID-19. Co więcej, wyniki badań wskazują najbardziej aktywne związki, które zasługują na dalsze, szczegółowe badania. Obecnie jestem w trakcie izolacji związków z frakcji butanolowej, celem ustalenia struktur związków odpowiedzialnych za inhibicję SARS-CoV-2 Mpro. Planowane są również badania z wykorzystaniem komórek zainfekowanych koronawirusem SARS-CoV-2.

Weryfikacja hipotezy H3

Stymulujący wpływ ekstraktów z kłączy rdestowca japońskiego (*Reynoutria japonica*) na proces gojenia ran dziąseł, badanie *in vitro* [P3].

W trakcie badań prowadzonych przed doktoratem, pobocznym odkryciem, niebędącym wynikiem planowanego ówczesnie eksperymentu była obserwacja stymulującego wpływu niskich stężeń (od 5 do 250 $\mu\text{g}/\text{mL}$) 70% acetonowego ekstraktu z kłączy rdestowca japońskiego na żywotność ludzkich fibroblastów dziąsłowych (wzrost o 38% w porównaniu z kontrolą w teście MTT) [12]. Biorąc pod uwagę powyższe doniesienie oraz niektóre ze wskazań tradycyjnego zastosowania kłączy rdestowca japońskiego w medycynie dalekiego wschodu, np. zastosowanie w leczeniu różnego typu ran, infekcji skóry czy zastosowanie w celu poprawy higieny jamy ustnej, założeniem omawianego badania było dostarczenie dowodów na stymulujący wpływ ekstraktów z kłączy rdestowca japońskiego (*Reynoutria japonica*) na proces gojenia ran dziąseł oraz otrzymanie ekstraktu o najaktywniejszej kompozycji związków [36]. Badaniom poddałam trzy ekstrakty z kłączy *Reynoutria japonica*: 60% acetonowo-wodny, 40% etanolowo-wodny i 25% etanolowo-wodny ekstrakt oraz komercyjny płyn do płukania jamy ustnej zawierający 0,2 % diglukonianu chlorheksydydy, będącą złotym standardem w praktyce stomatologicznej przy leczeniu ran, stanów zapalnych dziąseł. Wyniki testu MTT wykazały stymulujący wpływ niskich stężeń wszystkich badanych ekstraktów na żywotność ludzkich dziąsłowych fibroblastów (24% wzrost żywotności w porównaniu z kontrolą, przy zastosowaniu 50 $\mu\text{g}/\text{mL}$ jednego z ekstraktów). Aby sprawdzić czy obserwowany w teście wzrost żywotności wynika ze wzmożonej proliferacji fibroblastów, a nie jedynie z pobudzenia ich metabolizmu, zastosowano konfokalny mikroskop skaningowy do wizualizacji znakowanej immunofluorescencyjnie fosforylacji histonu 3 na reszcie Seryny 10 (H3S10ph), która wzrasta wraz z podziałem komórek [37],[38]. Na rycinie 5 zaprezentowano mikrofotografie fibroblastów po 24 h inkubacji różnymi ekstraktami z kłączy rdestowca japońskiego w stężeniu 50 $\mu\text{g}/\text{mL}$ i komercyjnym płynem do płukania jamy ustnej (roztwór 1,56 %) (Rycina 5).

A



Rycina 5. A) Mikrofotografie fibroblastów z immunofluorescencyjnym barwieniem histonu H3 po 24 h inkubacji z 25% ekstraktem etanolowym, 40% ekstraktem etanolowym lub 60% ekstraktem acetonowym z kłączy *Reynoutria japonic* (w stężeniu 50 µg/mL) i komercyjnym płynem do płukania jamy ustnej (roztwór 1,56%). Powiększenie na panelu: ×600. Alexa Fluor 488 użyto do znakowania histonu-3 (kolor zielony), DAPI do znakowania jądra komórkowego fibroblastów (kolor niebieski). B) Wykres przedstawiający intensywność fluorescencji histonu 3 po 24 h inkubacji z ekstraktami.

Jak pokazano powyżej (Rycina 5), w przeciwieństwie do komercyjnej płukanki i kontroli negatywnej (bez interwencji), wszystkie testowane ekstrakty stymulowały ludzkie dziąsłowe fibroblasty do podziału. Najintensywniejszą fluorescencję histonu 3 zaobserwowano po inkubacji z 25% etanolem ekstraktem. W następnym etapie badań przeprowadzony został test zwany „wound healing assay”, w którym określono migrację fibroblastów po inkubacji z badanymi ekstraktami bądź płukanką komercyjną. Inkubacja fibroblastów zarówno z 25% ekstraktem etanolem jak i 40% ekstraktem etanolem spowodowała znacznie szybszą migrację fibroblastów i zamknięcie pierwotnej szczeliny („rany”) na obszarze pokrytym fibroblastami w porównaniu do próby bez interwencji, z 60% acetonem czy komercyjną płukanką. Co więcej w przypadku 25% etanolowego ekstraktu efekt ten był znaczny już po 24h inkubacji (Tabela 1).

Table 1. Procent zamknięcia pierwotnej szczeliny (“rany”). Dane uzyskane w programie ImageJ.

	Czas inkubacji [godziny]		
	24	48	72
Komórki bez interwencji	3%	30%	50%
Komórki inkubowane z 25% EtOH ekstraktem	20%	60%	85%
Komórki inkubowane z 40% EtOH ekstraktem	7%	60%	80%
Komórki inkubowane z 60% acetonowym ekstraktem	7%	50%	50%
Komórki inkubowane z komercyjnym płynem	0%	15%	15%

W związku z tym, że w trakcie procesu gojenia ran ważną funkcją fibroblastów jest synteza i wydzielanie kolagenu typu III, który z czasem ulega resorpcji i jest zastępowany kolagenem typu I, w następnym etapie badań sprawdziłam wpływ ekstraktów na tą aktywność fibroblastów. Do oceny ekspresji kolagenu typu III po 24 h inkubacji fibroblastów z badanymi ekstraktami o stężeniu 50 µg/ml lub 1,56% komercyjną płukanką zastosowano barwienie immunocytochemiczne wraz z przeciwciałami przeciwko kolagenowi III. Fibroblasty poddane inkubacji z badanymi ekstraktami wykazały istotnie wyższą ekspresję kolagenu III aniżeli fibroblasty bez interwencji czy fibroblasty inkubowane z komercyjną płukanką. Przy czym spośród badanych ekstraktów 40% etanolowy ekstrakt najsilniej stymulował komórki do syntezy kolagenu III, silniej od zastosowanej kontroli pozytywnej- 2 µM kwasu betulinowego. 60% ekstrakt acetonowy wykazał podobny wpływ na syntezę kolagenu III jak kwasu betulinowego. Nieco słabiej od niego oddziaływa 25% ekstrakt etanolowy. W celu określenia składu związków badanych ekstraktów oraz wytypowania związków mogących mieć wpływ na obserwowaną wzmożoną aktywność proliferacyjną, migracyjną oraz stymulującą produkcję kolagenu III przez fibroblasty przeprowadziłam jakościową i ilościową analizę

fitochemiczną ekstraktów z wykorzystaniem wysokosprawnej chromatografii cieczowej z detektorem diodowym i masowym (HPLC/DAD/ESI-HR-QTOF-MS). Określiłam również całkowitą zawartość fenoli i garbników w ekstraktach za pomocą testu Folin-Ciocalteu. Wyniki analiz fitochemicznych wskazują, że najistotniejszy wpływ na proliferację i migrację fibroblastów mogły mieć obecne w ekstraktach procyanidyny oraz resweratrol. Hipotezę tą wspierają wcześniejsze doniesienia naukowe prowadzone na tych związkach [39], [40], [41].

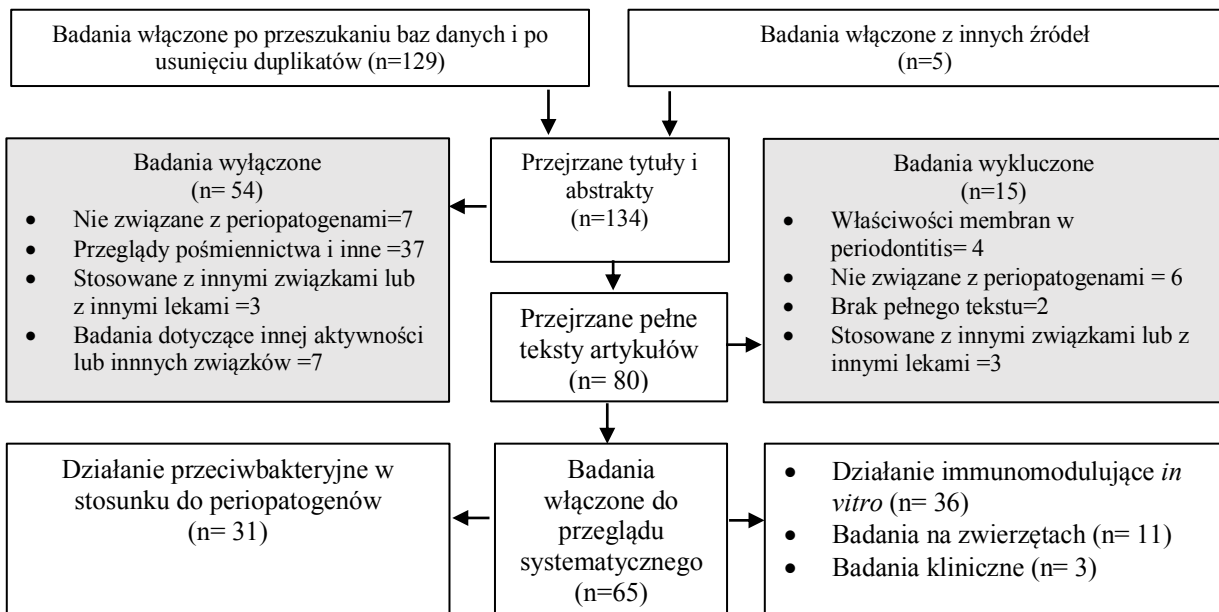
Wyniki badań potwierdziły celowość tradycyjnego zastosowania kłączy rdestowca japońskiego w leczeniu ran, a otrzymany 25% etanolowy ekstrakt z kłączy rdestowca japońskiego wydaje się być obiecującym środkiem gojącym rany dziąseł, wartym przeprowadzenia dalszych badań na zwierzętach i badań klinicznych. Środki stymulujące gojenie rany w obrębie jamy ustnej są pożądane u pacjentów, u których naturalny proces gojenia jest upośledzona, np. u chorych na cukrzycę cierpiących na choroby przyzębia, u których wysoki poziom glukozy i wysoki poziom stresu oksydacyjnego zaburza proliferację i migrację ludzkich dziąsłowych fibroblastów [42]. Są również pożądane u pacjentów po chemioterapii i radioterapii, cierpiących na zapalenie błony śluzowej jamy ustnej [43], a także u pacjentów cierpiących na zaburzenia immunologiczne i choroby ogólnoustrojowe [44]. Ponadto podeszły wiek predysponuje również do gorszego gojenia się ran z powodu np. upośledzenia proliferacji, migracji i różnicowania fibroblastów oraz zmniejszenia syntezy kolagenu typu I i III [45]. Poszukiwanie nowych nietoksycznych preparatów ułatwiających gojenie ran jamy ustnej wydaje się uzasadnione, biorąc pod uwagę wyniki dotyczące stosowania najpopularniejszego środka antyseptycznego, stosowanego w leczeniu stanów zapalnych jamy ustnej, ale również w leczeniu ran – chlorheksydyny. Zastosowany w omawianym badaniu komercyjny płyn do płukania zębów (zawierający 0,2% diglukonianu chlorheksydyny) wykazywał działanie cytotoksyczne dla ludzkich dziąsłowych fibroblastów nawet w najniższym badanym stężeniu (1,56%). Nie stymulował proliferacji i migracji fibroblastów ani produkcji kolagenu. Inne badania *in vitro* potwierdzają toksyczny wpływ chlorheksydyny na fibroblasty, osteoblasty czy komórki śródbłonna w stężeniach znacznie niższych niż te stosowane w praktyce klinicznej [46], [47].

Zaprezentowane powyżej, obiecujące wyniki eksperymentów skłoniły mnie do zainicjowania dalszych badań. Obecnie jestem w trakcie projektowania badania klinicznego z udziałem pacjentów periodontologicznych, wykorzystującego postać leku zawierającego inkorporowany 25% ekstrakt etanolowo-wodny z surowca farmakopealnego- kłączy *R. japonica*.

Weryfikacja hipotezy H4

Działanie prewencyjne i lecznicze flawan-3-oli oraz proantocyjanidyn w chorobach zapalnych przyzębia [P4, P5].

Prowadzone przeze mnie badania nad rdestowcami z rodzaju *Reynoutria* (*R. japonica*, *R. sachalinensis*, *R. x bohemica*), wykazały wysoką zawartość flawan-3-oli i proantocyjanidyn w kłączach tych gatunków. Związki te odpowiadały m.in. za wysoką aktywność antyoksydacyjną ekstraktów [34], a także za stymulację fibroblastów dziąsłowych do proliferacji, migracji oraz syntezy kolagenu III, a więc czynniki mające znaczenie w procesie gojenia ran w jamie ustnej [36]. U pacjentów z chorobami zapalnymi przyzębia proces gojenia jest upośledzony, m.in. ze względu na wysoki poziom stresu oksydacyjnego, który zaburza proliferację i migrację ludzkich dziąsłowych fibroblastów [42]. Doniesienia te skłoniły mnie do głębszych rozważań nad flawan-3-olami oraz proantocyjanidynami w kontekście działania prewencyjnego i leczniczego w chorobach zapalnych przyzębia. Celem pracy przeglądowej było podsumowanie dotychczasowej wiedzy z tego zakresu. Powstała w wyniku analiz literatury naukowej praca przeglądowa jest obszernym przeglądem systematycznym piśmiennictwa. Przegląd systematyczny został przygotowany zgodnie z wytycznymi PRISMA [48]. Ze względu na szeroki zakres tematu, wyniki przeglądu systematycznego zostały zaprezentowane w dwóch publikacjach. W pierwszej publikacji przedstawiłam wpływ flawan-3-oli oraz proantocyjanidyn na periopatogeny [49], w drugiej działanie immunomodulujące tych związków oraz badania prowadzone na zwierzętach i badania kliniczne [50]. Podział zebranych danych literaturowych odpowiada koncepcji etiopatologii zapalenia przyzębia, która obejmuje współistnienie płytki nazębnej oraz odpowiedzi immunologicznej gospodarza na stan zapalny. Bakterie przyzębia prowadzą do mobilizacji mediatorów sygnalizacyjnych związanych z wrodzoną odpowiedzią immunologiczną, jak również mechanizmów odporności adaptacyjnej. Oprócz periopatogenów, odpowiedź gospodarza odgrywa wiodącą rolę w patogenezie zapalenia przyzębia. W szczególności, nadprodukcja mediatorów zapalnych, takich jak cytokiny prozapalne, prostanoidy i metaloproteiny macierzy pozakomórkowej (MMP) może modulować postęp i ciężkość zapalenia przyzębia. W omawianym przeglądzie systematycznym piśmiennictwa analizie poddano 134 artykuły, z których 65 spełniło kryteria włączenia (Rycina 6).



Rycina 6. Schemat przedstawia strategię wyszukiwania, kryteria wykluczenia, wybór badań i proces zarządzania danymi zgodnie z wytycznymi PRISMA. Część artykułów (16 pozycji), ze względu na szeroki zakres prowadzonych badań, została uwzględniona zarówno w publikacji dotyczącej aktywności przeciwbakteryjnej jak i immunomodulującej flawan-3-oli i proantocyjanidyn.

31 artykułów dotyczyło aktywności przeciwbakteryjnej badanych związków. Analiza przeglądu systematycznego pozwoliła wyciągnąć wnioski, iż istnieją silne dowody potwierdzające działanie przeciwbakteryjne falwan-3-oli i proantocyjanidyn w stosunku do periopatógenów. Najwięcej badań dotyczyło wpływu flawan-3-oli lub proantocyjanidyn na gram ujemną beztlenową pałeczkę *-Porphyromonas gingivalis* (22 badania). Pozostałe badania dotyczyły takich periopatógenów jak: *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Fusobacterium nucleatum*, *Prevotella intermedia*, *Treponema denticola*, *Tannerella forsythia*, *Eikenella corrodens*, *Peptostreptococcus micros*. Spośród aktywności przeciwbakteryjnej proantocyjanidyn, jak i prostych flawan-3-oli najsilniej zaznaczona była ich antyadhezyjna aktywność, hamująca przyczepność periopatógenów do tkanek przyzębia, przy czym aktywność tą obserwowano dla związków posiadających w swojej strukturze chemicznej ugrupowanie galoilowe w przypadku proantocyjanidyn typu B lub flawan-3-olach oraz obecności wiązania typu A w przypadku proantocyjanidyn typu A. Procyjanidyny lub flawan-3-ole o wspomnianej wyżej strukturze wykazywały również inne aktywności przeciwbakteryjne, takie jak zahamowanie tworzenia biofilmu bakteryjnego oraz zahamowanie aktywności proteaz bakteryjnych (np. gingipainy *P. gingivalis*) biorących udział w degradacji tkanek i białek gospodarza, nasilając stan zapalny. Wymienione aktywności były obserwowane przy zastosowaniu niskich, mikromolowych stężeń proantocyjanidyn i flawan-3-oli, natomiast

zahamowanie wzrostu periopatogenów, jeżeli było obserwowane, wymagało stężeń o jeden do dwóch rzędów wielkości większych.

Bakterie przyzębia powodują mobilizację wrodzonej odpowiedzi immunologicznej (np. makrofagi, komórki dendrytyczne prezentujące antygen, komórki NK, neutrocyty) oraz odporności adaptacyjnej (limfocyty T i B), co prowadzi do uwalniania cytokin prozapalnych, w tym interferonu gamma ($IFN\gamma$), interleukiny 17 (IL-17), czynnika martwicy nowotworu ($TNF-\alpha$), interleukiny 1 i 6 (IL-1 i IL-6) oraz enzymów, w tym w szczególności metaloproteinaz macierzy pozakomórkowej (MMPs) [51]. Poprzez reakcję zapalną organizm chroni się przed bakteriami i ich inwazją do głębszych tkanek (np. kości). Jeśli jednak proces zapalny utrzymuje się i jest słabo regulowany przez gospodarza, może prowadzić do patologicznych zmian w tkankach przyzębia, upośledzając ich funkcję. W takich przypadkach obserwuje się występowanie kieszonek przyzębnych, utratę przyczepu, recesje dziąseł, ruchomość zębów, migrację zębów, a także utratę zębów [52]. Do przeglądu systematycznego zostało włączonych 36 badań *in vitro* dotyczących wpływu immunomodulującego proantocyjanidyn i falwan-3-oli na komórki gospodarza oraz 11 badań prowadzonych na zwierzętach i 3 badania kliniczne [50]. Analiza badań *in vitro* wykazała istotne działanie immunomodulujące proantocyjanidyn i falwan-3-oli, przy czym większość badań dotyczyła wpływu proantocyjanidyny typu A oraz flawan-3-oli pozyskanych z herbaty chińskiej *Camellia sinensis*. Potwierdzono hamujący wpływ tych związków na produkcję bądź aktywność metaloproteinaz macierzy komórkowej (MMPs), na syntezę bądź wydzielanie cytokin prozapalnych poprzez m.in. regulację ekspresji genów, modulację szlaku NF- κ B (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells) oraz szlaku MAPK (mitogen-activated protein kinase), a także wpływ na inne białka zaangażowane w aktywację odporności nabytej czy silną aktywność przeciwrodnikową skutkującą m.in. zmniejszeniem wydzielania reaktywnych form tlenu przez makrofagi. Wyniki badań prowadzonych na zwierzętach oraz badania kliniczne, chociaż nieliczne były obiecujące, korelowały z pozytywnymi obserwacjami z badań *in vitro*. Ze względu na ogromny potencjał proantocyjanidyn i flawan-3-oli w prewencji i leczeniu chorób zapalnych przyzębia niezbędne jest dostarczenie obszerniejszych wyników z badań klinicznych celem wydania rzetelnych zaleceń stosowania tych związków i opracowania odpowiednich preparatów leczniczych z ich udziałem.

Weryfikacja hipotezy H5

Antyglikooksydacyjne właściwości ekstraktów i frakcji pozyskanych z kłączy *Reynoutria* spp. [P4, P5].

W organizmie ludzkim glikacja oraz oksydacja białek są procesami fizjologicznymi, które jednak w stanach patologicznych, np. takich jak hiperglikemia u diabetyków zachodzą ze wzmożoną aktywnością, powodując niekorzystne zmiany w tkankach i narządach. Powodują zmiany strukturalne i funkcjonalne białek, lipoprotein, kwasów nukleinowych, indukują stres oksydacyjny, a także doprowadzają do nasilenia procesów zapalnych w organizmie poprzez stymulację wydzielania czynników prozapalnych, aktywację makrofagów i wysokie powinowactwo produktów glikacji do receptorów RAGE [53], [54], [55]. Największy wpływ na powyższe zmiany mają powstające w wyniku glikacji tzw. zaawansowane (końcowe) produkty glikacji, określane skrótem AGEs (ang. Advanced Glycation End-Products). Proces glikacji i powstawania AGEs przebiega intensywniej wraz z procesem utleniania. Co więcej oba procesy wpływają na siebie nawzajem. Jest to tak zwany mechanizm „błędnego koła”, w wyniku którego nasilają się poważne i negatywne konsekwencje w organizmie. Oba te towarzyszące procesy są znane jako glikooksydacja [56]. Glikooksydacja jest wypadkową zarówno utleniania, jak i glikacji, która generuje AGE, jest zaangażowana w cukrzycę, a także powikłania związane z tym zaburzeniem metabolicznym, w tym choroby sercowo-naczyniowe, chorobę Alzheimera, nefropatię, a także różne postacie raka [57]. Pomimo licznych dowodów wskazujących na pogorszenie stanu chorobowego diabetyków w wyniku zachodzących procesów glikooksydacji, nie podaje się obecnie pacjentom preparatów hamujących procesy glikooksydacji, a jedynie leki obniżające stężenie glukozy oraz leczące choroby towarzyszące. W niniejszym badaniu podjęto próbę przebadania otrzymanych przez mnie ekstraktów (70% acetonowo-wodne ekstrakty) i frakcji (dichlorometan, eter dietylowy, octan etylu, butanol) z kłączy *Reynoutria* spp. (*R. japonica*, *R. sachalinensis* i *R. x bohemica*) o znanej, określonej we wcześniejszym badaniu [10], wysokiej aktywności antyoksydacyjnej oraz ustalonym profilu fitochemicznym pod kątem ich aktywności antyglikooksydacyjnej. W badaniach *in vitro* oceniono wpływ ekstraktów i frakcji na glikację albuminy bydlęcej (BSA- bovine serum albumin) lub albuminy ludzkiej (HSA -human serum albumin) poprzez ich inkubację z mieszaniną cukrów (glukoza i fruktoza 0,5 M) przez 28 dni w 37°C. Stopień glikooksydacji albumin oceniano, mierząc poziom produktów wczesnej glikacji (poziom fruktozaminy) i późnej glikacji (fluorescencyjne AGE), a także poziom utleniania albumin (poprzez pomiar grup karbonylowych i wolnych grup tiolowych) oraz agregacji β -amyloidu (za pomocą testów

tioflawiny T i czerwieni Kongo). Jako substancje referencyjne zastosowano aminoguanidynę, związek o ustalonej aktywności antyglykacyjnej oraz resweratrol będący silnym antyutleniaczem. Badane ekstrakty i frakcje wykazały znaczną aktywność antyglykooksydacyjną, różniącą się istotnie w obrębie badanych frakcji. Najsilniejsze zahamowanie powstawania produktów wczesnej i późnej glikacji oraz tworzenia struktury β -amyloidu zaobserwowano we frakcjach (octan etylu, eter dietylowy) o największej zawartości:

- prostych flawan-3-oli, takich jak epikatechina, katechina, galusan epikatechiny,
- procyjanidyn o niskim stopniu polimeryzacji oraz
- disacharydowych estrów fenylopropanoidów,

które dominowały w kłączach rdestowca sachalińskiego (*R. sachalinensis*). Z kolei najsilniejsze hamowanie utleniania albumin HSA i BSA podczas glikacji zaobserwowano dla frakcji otrzymanych z kłączy rdestowca japońskiego (*R. japonica*) zawierających najwięcej stilbenów, w tym znanego przeciwutleniacza - resweratrolu. Niektóre z badanych frakcji wykazywały aktywność zbliżoną, a nawet silniejszą od referencyjnego związku-aminoguanidyny. Wyniki testów antyglykooksydacyjnych z zastosowaniem HSA i BSA były ze sobą skorelowane. Kłącza rdestowca japońskiego oraz rdestowca sachalińskiego są stosowane w tradycyjnej medycynie dalekiego wschodu w leczeniu wielu dolegliwości, m.in. w różnych stanach zapalnych. Udowodniona w badaniach *in vitro* aktywność antyglykooksydacyjna ekstraktów i frakcji z azjatyckich rdestowców, z których jeden jest surowcem farmakopealnym (kłącza rdestowca japońskiego, wymieniane od 2017 roku w Europejskiej Farmakopei, wśród leków ziołowych) skłania do dalszych badań *in vivo* na zwierzętach oraz badań klinicznych celem potwierdzenia uzyskanych wyników, ustalenia aktywnego stężenia, biodostępności, ewentualnej toksyczności i in. Stosowanie takiego ziołowego produktu leczniczego, czy ekstraktu otrzymanego w warunkach domowych z zastosowaniem surowca farmakopealnego może przynieść korzyści osobom obciążonym hiperglikemią, zmniejszając ryzyko wystąpienia licznych powikłań cukrzycowych.

Weryfikacja postawionych hipotez doprowadziła do następujących wniosków podsumowujących przedstawione do oceny osiągnięcia naukowe:

- wanikozyd A i wanikozyd B wyizolowane z rdestowca sachalińskiego wykazują aktywność cytotoksyczną w stosunku do linii komórek czerniaka melanotycznego i amelanotycznego, przy czym obecność dodatkowego ugrupowania acetylowego w strukturze wanikozydu A, wpłynęła na jego silniejszą aktywność cytotoksyczną w stosunku do komórek czerniaka amelanotycznego.
- Przeprowadzone badania *in silico* a następnie *in vitro* dowiodły, że kłącza rdestowców z rodzaju *Reynoutria* są źródłem związków będących inhibitorami proteazy cysteinowej SARS-CoV-2 Mpro. Najlepsze wyniki inhibicji SARS-CoV-2 Mpro obserwowano dla wanikozydu A i wanikozydu B, odpowiednio $IC_{50} = 23.10 \mu M$ i $43.59 \mu M$, oraz dla frakcji butanolowych, $IC_{50} = 4.031 \mu g/mL$ dla *R. sachalinensis* i $IC_{50} = 7.877 \mu g/mL$ dla *R. japonica*. zawierających procyjanidyny o wysokim stopniu polimeryzacji.
- Ekstrakty z rdestowca japońskiego (*R. japonica*) stymulują proces gojenia ran dziąseł poprzez wzmożenie proliferacji i migracji ludzkich dziąsłowych fibroblastów oraz zwiększenie syntezy kolagenu III. Wyniki analiz fitochemicznych wykazały, że najistotniejszy wpływ na te aktywności mogły mieć obecne w ekstraktach procyjanidyny oraz resweratrol.
- Przeprowadzony przegląd systematyczny piśmiennictwa dowodzi, że jedne z najobficiej występujących związków w kłączach rdestowców- flawan-3-ole oraz proantocyjanidyny wykazują działanie prewencyjne i lecznicze w chorobach przyzębia poprzez aktywność przeciwbakteryjną w stosunku do periopatogenów oraz poprzez działanie immunomodulujące.
- Ekstrakty i frakcje z kłączy rdestowców z rodzaju *Reynoutria* będące bogatym źródłem związków polifenolowych o wysokiej aktywności antyoksydacyjnej wykazują aktywność antyglukooksydacyjną wobec albuminy ludzkiej i wołowej. Najsilniejszy wpływ na tą aktywność miały frakcje o największej zawartości prostych flawan-3-oli, procyjanidyn o niskim stopniu polimeryzacji, disacharydowych estrów fenylopropanoidów oraz stilbenów.

1. Yuan, H.; Ma, Q.; Ye, L.; Piao, G. The traditional medicine and modern medicine from natural products. *Molecules* **2016**, *21*, 559.
2. Jones, A.W. Early drug discovery and the rise of pharmaceutical chemistry. *Drug Test. Anal.* **2011**, *3*, 337–344.
3. Zhao, S.X.; Ye, W.C.; Gu, J.H.; Liu, J.H.; Zhang, X.Q.; Yin, Z.Q.; Wang, H.; Zhang, L.H.; Guo, Y.Z.; Feng, J.X. Medicinal plant resources in Lingnan area and emergency medicine in Ge Hong zhou hou bei ji fang. *Asia Pac. Tradit. Med.* **2012**, *8*, 11–12.
4. Li, J.; Zhou, B. Biological actions of artemisinin: insights from medicinal chemistry studies. *Molecules* **2010**, *15*, 1378–97.
5. Fabricant, D.S.; Farnsworth, N.R. The Value of Plants Used in Traditional Medicine for Drug Discovery. *Environ. Health Perspect.* **2001**, *109*, 69.
6. Peng, W.; Qin, R.; Li, X.; Zhou, H. Botany, phytochemistry, pharmacology, and potential application of *Polygonum cuspidatum* Sieb. et Zucc.: A review. *J. Ethnopharmacol.* **2013**, *148*, 729–745.
7. Susumu Nonomura, Hirosi Kanagawa, A.M. Chemical constituents of Polygonaceous plants. I. Studies on the components of ko-jo-kon. *Yakugaku Zasshi* **1963**, *83*, 988–990.
8. Song, J.-H.; Kim, S.-K.; Chang, K.-W.; Han, S.-K.; Yi, H.-K.; Jeon, J.-G. In vitro inhibitory effects of *Polygonum cuspidatum* on bacterial viability and virulence factors of *Streptococcus mutans* and *Streptococcus sobrinus*. *Arch. Oral Biol.* **2006**, *51*, 1131–40.
9. Kumagai, H.; Kawai, Y.; Sawano, R.; Kurihara, H.; Yamazaki, K.; Inoue, N. Antimicrobial substances from rhizomes of the giant knotweed *Polygonum sachalinense* against the fish pathogen *Photobacterium damsela* subsp. *piscicida*. *Z. Naturforsch. C.* **2005**, *60*, 39–44.
10. Nawrot-Hadzik, I.; Ślusarczyk, S.; Granica, S.; Hadzik, J.; Matkowski, A. Phytochemical Diversity in Rhizomes of Three Reynoutria Species and their Antioxidant Activity Correlations Elucidated by LC-ESI-MS/MS Analysis. *Molecules* **2019**, *24*, 1136.
11. Nawrot-Hadzik, I.; Granica, S.; Domaradzki, K.; Pecio, Ł.; Matkowski, A. Isolation and Determination of Phenolic Glycosides and Anthraquinones from Rhizomes of Various Reynoutria Species. *Planta Med.* **2018**, *84*, 1118–1126.
12. Nawrot-Hadzik, I.; Hadzik, J.; Fleischer, M.; Choromańska, A.; Sterczała, B.; Kubasiewicz-Ross, P.; Saczko, J.; Gałczyńska-Rusin, M.; Gedrange, T.; Matkowski, A. Chemical composition of east Asian invasive knotweeds, their cytotoxicity and

- antimicrobial efficacy against cariogenic pathogens: An in-vitro study. *Med. Sci. Monit.* **2019**, *25*, 3279–3287.
13. Chen, X.Y.; Wang, R.F.; Liu, B. An update on oligosaccharides and their esters from traditional Chinese medicines: Chemical structures and biological activities. *Evidence-based Complement. Altern. Med.* **2015**, *2015*, 512675.
 14. Tian, Y.; Liu, W.; Lu, Y.; Wang, Y.; Chen, X.; Bai, S.; Zhao, Y.; He, T.; Lao, F.; Shang, Y.; et al. Naturally occurring cinnamic acid sugar ester derivatives. *Molecules* **2016**, *21*, 1402.
 15. Zimmermann, M.L.; Sneden, A.T. Vanicosides A and B, Protein Kinase C Inhibitors from *Polygonum pensylvanicum*. *J. Nat. Prod.* **1994**, *57*, 236–242.
 16. Kim, D.; Wang, C.Y.; Hu, R.; Lee, J.Y.; Luu, T.T.T.; Park, H.J.; Lee, S.K. Antitumor Activity of Vanicoside B Isolated from *Persicaria dissitiflora* by Targeting CDK8 in Triple-Negative Breast Cancer Cells. *J. Nat. Prod.* **2019**, *82*, 3140–3149.
 17. Fischer, G.M.; Gopal, Y.N.V.; McQuade, J.L.; Peng, W.; DeBerardinis, R.J.; Davies, M.A. Metabolic Strategies of Melanoma Cells: Mechanisms, Interactions with the Tumor Microenvironment, and Therapeutic Implications. *Pigment Cell Melanoma Res.* **2018**, *31*, 11.
 18. RASTRELLI, M.; TROPEA, S.; ROSSI, C.R.; ALAIBAC, M. Melanoma: Epidemiology, Risk Factors, Pathogenesis, Diagnosis and Classification. *In Vivo (Brooklyn)*. **2014**, *28*, 1005–1011.
 19. Gong, H.Z.; Zheng, H.Y.; Li, J. Amelanotic melanoma. *Melanoma Res.* **2019**, *29*, 221–230.
 20. Rutkowski, E.P.; Wsocki, P.J. Cutaneous melanomas. *Oncol. Clin. Pract.* **2017**, *13*, 241–258.
 21. Shtivelman, E.; Davies, M.A.; Hwu, P.; Yang, J.; Lotem, M.; Oren, M.; Flaherty, K.T.; Fisher, D.E. Pathways and therapeutic targets in melanoma. *Oncotarget* **2014**, *5*, 1701–1752.
 22. Hugdahl, E.; Kalvenes, M.B.; Puntervoll, H.E.; Ladstein, R.G.; Akslen, L.A. BRAF-V600E expression in primary nodular melanoma is associated with aggressive tumour features and reduced survival. *Br. J. Cancer* **2016**, *114*, 801.
 23. Luebker, S.A.; Koepsell, S.A. Diverse Mechanisms of BRAF Inhibitor Resistance in Melanoma Identified in Clinical and Preclinical Studies. *Front. Oncol.* **2019**, *9*, 268.
 24. Hadjur, C.; Richard, M.J.; Parat, M.O.; Jardon, P.; Favier, A. Photodynamic effects of hypericin on lipid peroxidation and antioxidant status in melanoma cells. *Photochem.*

- Photobiol.* **1996**, *64*, 375–381.
25. Arakawa, S.; Nakanomyo, I.; Kudo-Sakamoto, Y.; Akazawa, H.; Komuro, I.; Shimizu, S. Identification of a novel compound that inhibits both mitochondria-mediated necrosis and apoptosis. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **2015**, *467*, 1006–1011.
 26. Bian, Y.; Wei, J.; Zhao, C.; Li, G. Natural polyphenols targeting senescence: a novel prevention and therapy strategy for cancer. *Int. J. Mol. Sci.* **2020**, *21*, 684.
 27. Wu, F.; Zhao, S.; Yu, B.; Chen, Y.-M.; Wang, W.; Song, Z.-G.; Hu, Y.; Tao, Z.-W.; Tian, J.-H.; Pei, Y.-Y.; et al. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature* **2020**, *579*, 265–269.
 28. Tao, Z.; Meng, X.; Han, Y.Q.; Xue, M.M.; Wu, S.; Wu, P.; Yuan, Y.; Zhu, Q.; Zhang, T.J.; Wong, C.C.L. Therapeutic Mechanistic Studies of ShuFengJieDu Capsule in an Acute Lung Injury Animal Model Using Quantitative Proteomics Technology. *J. Proteome Res.* **2017**, *16*, 4009–4019.
 29. Luo, L.; Jiang, J.; Wang, C.; Fitzgerald, M.; Hu, W.; Zhou, Y.; Zhang, H.; Chen, S. Analysis on herbal medicines utilized for treatment of COVID-19. *Acta Pharm. Sin. B* **2020**, *10*, 1192–1204.
 30. Wang, Z.; Chen, X.; Lu, Y.; Chen, F.; Zhang, W. Clinical characteristics and therapeutic procedure for four cases with 2019 novel coronavirus pneumonia receiving combined Chinese and Western medicine treatment. *Biosci. Trends* **2020**, *14*, 64–68.
 31. Gordon, D.E.; Jang, G.M.; Bouhaddou, M.; Xu, J.; Obernier, K.; White, K.M.; O’Meara, M.J.; Rezelj, V. V.; Guo, J.Z.; Swaney, D.L.; et al. A SARS-CoV-2 protein interaction map reveals targets for drug repurposing. *Nature* **2020**, *583*, 459–468.
 32. Rut, W.; Groborz, K.; Zhang, L.; Sun, X.; Zmudzinski, M.; Pawlik, B.; Wang, X.; Jochmans, D.; Neyts, J.; Młynarski, W.; et al. SARS-CoV-2 Mpro inhibitors and activity-based probes for patient-sample imaging. *Nat. Chem. Biol.* **2020**, *17*, 222–228.
 33. Jin, Z.; Du, X.; Xu, Y.; Deng, Y.; Liu, M.; Zhao, Y.; Zhang, B.; Li, X.; Zhang, L.; Peng, C.; et al. Structure of Mpro from SARS-CoV-2 and discovery of its inhibitors. *Nature* **2020**, *582*, 289–293.
 34. Nawrot-Hadzik, I.; Slusarczyk, S.; Granica, S.; Hadzik, J.; Matkowski, A. Phytochemical diversity in rhizomes of three Reynoutria species and their antioxidant activity correlations elucidated by LC-ESI-MS/MS analysis. *Molecules* **2019**, *24*, 1136.
 35. Conzelmann, C.; Weil, T.; Gross, R.; Jungke, P.; Frank, B.; Eggers, M.; Mueller, J.A.; Muench, J. Antiviral activity of plant juices and green tea against SARS-CoV-2 and influenza virus in vitro. *bioRxiv* **2020**, 2020.10.30.360545.

36. Nawrot-Hadzik, I.; Matkowski, A.; Pitulaj, A.; Sterczała, B.; Olchowy, C.; Szewczyk, A.; Choromańska, A. In Vitro Gingival Wound Healing Activity of Extracts from *Reynoutria japonica* Hoult Rhizomes. *Pharmaceutics* **2021**, *13*, 1764.
37. Clément, C.; Orsi, G.A.; Gatto, A.; Boyarchuk, E.; Forest, A.; Hajj, B.; Miné-Hattab, J.; Garnier, M.; Gurard-Levin, Z.A.; Quivy, J.P.; et al. High-resolution visualization of H3 variants during replication reveals their controlled recycling. *Nat. Commun.* **2018**, *9*, 3181.
38. Komar, D.; Juszczynski, P. Rebelled epigenome: histone H3S10 phosphorylation and H3S10 kinases in cancer biology and therapy. *Clin. Epigenetics* **2020**, *12*, 1–14.
39. Chin, Y.T.; Hsieh, M.T.; Lin, C.Y.; Kuo, P.J.; Yang, Y.C.S.H.; Shih, Y.J.; Lai, H.Y.; Cheng, G.Y.; Tang, H.Y.; Lee, C.C.; et al. 2,3,5,4'-tetrahydroxystilbene-2-O- β -glucoside isolated from *Polygoni Multiflori* ameliorates the development of periodontitis. *Mediators Inflamm.* **2016**, *2016*, 6953459.
40. Wang, R.; Lechtenberg, M.; Sendker, J.; Petereit, F.; Deters, A.; Hensel, A. Wound-healing plants from TCM: In vitro investigations on selected TCM plants and their influence on human dermal fibroblasts and keratinocytes. *Fitoterapia* **2013**, *84*, 308–317.
41. Tsuruya, M.; Niwano, Y.; Nakamura, K.; Kanno, T.; Nakashima, T.; Egusa, H.; Sasaki, K. Acceleration of Proliferative Response of Mouse Fibroblasts by Short-Time Pretreatment with Polyphenols. *Appl. Biochem. Biotechnol.* **2014**, *174*, 2223–2235.
42. Buranasin, P.; Mizutani, K.; Iwasaki, K.; Mahasarakham, C.P.N.; Kido, D.; Takeda, K.; Izumi, Y. High glucose-induced oxidative stress impairs proliferation and migration of human gingival fibroblasts. *PLoS One* **2018**, *13*, 1–19.
43. Buranasukhon, W.; Athikomkulchai, S.; Tadtong, S.; Chittasupho, C. Wound healing activity of *Pluchea indica* leaf extract in oral mucosal cell line and oral spray formulation containing nanoparticles of the extract. *Pharm. Biol.* **2017**, *55*, 1767–1774.
44. Field, E.A.; Allan, R.B. Review article: oral ulceration--aetiopathogenesis, clinical diagnosis and management in the gastrointestinal clinic. *Aliment. Pharmacol. Ther.* **2003**, *18*, 949–62.
45. Cáceres, M.; Oyarzun, A.; Smith, P.C. Defective wound-healing in aging gingival tissue. *J. Dent. Res.* **2014**, *93*, 691–697.
46. Giannelli, M.; Chellini, F.; Margheri, M.; Tonelli, P.; Tani, A. Effect of chlorhexidine digluconate on different cell types: A molecular and ultrastructural investigation. *Toxicol. Vitr.* **2008**, *22*, 308–317.

47. Faria, G.; Cardoso, C.R.B.; Larson, R.E.; Silva, J.S.; Rossi, M.A. Chlorhexidine-induced apoptosis or necrosis in L929 fibroblasts: A role for endoplasmic reticulum stress. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* **2009**, *234*, 256–265.
48. Shamseer, L.; Moher, D.; Clarke, M.; Ghersi, D.; Liberati, A.; Petticrew, M.; Shekelle, P.; Stewart, L.A. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015: elaboration and explanation. *BMJ* **2015**, *350*, g7647.
49. Nawrot-Hadzik, I.; Matkowski, A.; Hadzik, J.; Dobrowolska-Czopor, B.; Olchowy, C.; Dominiak, M.; Kubasiewicz-Ross, P. Proanthocyanidins and Flavan-3-Ols in the Prevention and Treatment of Periodontitis—Antibacterial Effects. *Nutrients* **2021**, *13*, 165.
50. Nawrot-Hadzik, I.; Matkowski, A.; Kubasiewicz-Ross, P.; Hadzik, J. Proanthocyanidins and Flavan-3-ols in the Prevention and Treatment of Periodontitis—Immunomodulatory Effects, Animal and Clinical Studies. *Nutrients* **2021**, *13*, 239.
51. Slots, J. Periodontitis: facts, fallacies and the future. *Periodontol. 2000* **2017**, *75*, 7–23.
52. Madianos, P.N.; Bobetsis, Y.A.; Kinane, D.F. Generation of inflammatory stimuli: how bacteria set up inflammatory responses in the gingiva. *J. Clin. Periodontol.* **2005**, *32* Suppl 6, 57–71.
53. Piwowar, A.; Rorbach-Dolata, A.; Fecka, I. The Antglycoxidative Ability of Selected Phenolic Compounds-An In Vitro Study. *Molecules* **2019**, *24*, 2689.
54. Koga, M.; Kasayama, S. Clinical impact of glycated albumin as another glycemic control marker. *Endocr. J.* **2010**, *57*, 751–62.
55. Perrone, A.; Giovino, A.; Benny, J.; Martinelli, F. Advanced Glycation End Products (AGEs): Biochemistry, Signaling, Analytical Methods, and Epigenetic Effects. *Oxid. Med. Cell. Longev.* **2020**, *2020*, 3818196.
56. Ahmad, S.; Khan, M.Y.; Rafi, Z.; Khan, H.; Siddiqui, Z.; Rehman, S.; Shahab, U.; Khan, M.S.; Saeed, M.; Alouffi, S.; et al. Oxidation, glycation and glycoxidation—The vicious cycle and lung cancer. *Semin. Cancer Biol.* **2018**, *49*, 29–36.
57. Ahmad, S.; Khan, M.S.; Akhter, F.; Khan, M.S.; Khan, A.; Ashraf, J.M.; Pandey, R.P.; Shahab, U. Glycoxidation of biological macromolecules: A critical approach to halt the menace of glycation. *Glycobiology* **2014**, *24*, 979–990.

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

- a) działalność naukowo-badawcza przed uzyskaniem stopnia doktora wraz z informacją o współpracach krajowych i międzynarodowych.

Swoją działalność naukową rozpoczęłam na IV roku studiów, gdy wstąpiłam do Studenckiego Koła Naukowego przy Katedrze Biologii i Botaniki Farmaceutycznej. W ramach działalności w Kole Naukowym zajmowałam się surowcami roślinnymi bogatymi w taniny, przede wszystkim proantocyjanidyny. Wyniki mojej pracy zaprezentowałam na Międzyuczelnianej Naukowej Konferencji Studenckiej (**K31**). Zaprezentowana praca została nagrodzona (**N5**). Już w trakcie studiów farmaceutycznych zainteresowałam się rdestowcem japońskim (*Reynoutria japonica*), mianowicie podczas przygotowywania referatu na temat wybranych roślin leczniczych, który wygłosiłam na zajęciach fakultatywnych. Badania prowadzone w ramach pracy magisterskiej w Katedrze Biologii i Botaniki Farmaceutycznej na UM we Wrocławiu, pt. „Wyodrębnianie i ocena jakościowa frakcji garbnikowej z kłączy azjatyckich rdestowców” dotyczyły rdestowca japońskiego i rdestowca sachalińskiego. Wyniki tych badań po raz pierwszy zwróciły moją uwagę na zasobność kłączy tych gatunków w garbniki, zwłaszcza procyjanidyny. W tamtym okresie nie było na ten temat doniesień w literaturze naukowej. Prace badawcze prowadzone na surowcach pochodzenia chińskiego, skłoniły mnie do głębszych dociekań dotyczących chińskich surowców wykorzystywanych w medycynie i ich aktywności antyoksydacyjnej, co zaowocowało publikacją pt. „Chinese medicinal herbs as source of antioxidant compounds - where tradition meets the future” (**O13**). W trakcie dziennych studiów doktoranckich, które odbywałam w latach 2012-2016 w Katedrze Biologii i Botaniki Farmaceutycznej Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu aplikowałam do Narodowego Centrum Nauki o finansowanie projektu badawczego pt. „Rola związków polifenolowych w aktywności antyoksydacyjnej i przeciwzapalnej *in vitro* garbnikowych surowców leczniczych pochodzenia chińskiego”. Grant otrzymałam w 2013 roku i realizowałam go jako kierownik projektu Preludium NCN 2012/07/N/NZ7/02420 (**G4**). W ramach

tego projektu badaniom poddałam 5 gatunków roślin tradycyjnie stosowanych w Medycynie Dalekiego Wschodu, przede wszystkim w Chinach, w większości występujące również na terenie Polski. Były to: *Polygonum cuspidatum* (syn. *Reynoutria japonica*), *Polygonum multiflorum*, *Sanguisorba officinalis*, *Agrimonia pilosa*, *Eriobotrya japonica*. Wyniki badań zostały opublikowane w czasopismach o zasięgu międzynarodowym (**O5**, **O6**, **O7**, **O10**, **O11**) oraz przedstawione na konferencjach naukowych (**K1**, **K2**, **K8**, **K9**, **K12**, **K19-K23**, **K28**). W trakcie prac fitochemicznych prowadzonych w ramach wspomnianego grantu, pozyskałam podczyszczone frakcje z *Sanguisorba officinalis* o wysokiej zawartości tanin. W ramach współpracy (**W7**) nawiązanej z prof. dr hab. inż. Adamem Cieślakiem z Katedry Żywienia Zwierząt, Uniwersytetu Przyrodniczego w Poznaniu dowiedliśmy, że związki te wpływają na produkcję i fermentację metanu w żwaczu w badaniach *in vitro*. Wyniki zostały opublikowane w czasopiśmie międzynarodowym (**O11**). W ramach współpracy (**W6**) nawiązanej z prof. dr hab. Krzysztofem Domaradzkiem z Zakładu Herbologii i Technik Uprawy Roli we Wrocławiu, Instytut Upraw Nawożenia i Gleboznawstwa, jako wykonawca projektu NCN - OPUS 2011/03/B/NZ9/04763 (**G5**) prowadziłam badania fitochemiczne roślin z rodzaju *Solidago* i *Reynoutria*. Część wyników prac z moim współautorstwem została przeze mnie zaprezentowana na konferencjach naukowych (**K16**, **K25**). W ramach 2 tygodniowego stażu (**S3**) z zakresu technik izolacji związków chemicznych z materiału roślinnego oraz analizy fitochemicznej z wykorzystaniem metody wysokosprawnej chromatografii cieczowej z detektorem diodowym i masowym (HPLC-DAD-MS), który odbyłam we wrześniu 2015 roku na Katedrze Farmakognozji i Molekularnych Podstaw Fitoterapii na Wydziale Farmaceutycznym Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, badaniom fitochemicznym poddałam część ekstraktów, frakcji i subfrakcji otrzymanych przeze mnie uprzednio z *Reynoutria japonica*, *Agrimonia pilosa*, *Eriobotrya japonica* oraz opracowałam z pomocą prof. Sebastiana Granicy (**W5**) metodę izolacji disacharydowych fenylopropanoidów, później przeze mnie zmodyfikowaną w celu podwyższenia wydajności w skali preparatywnej. Rezultaty części badań, prowadzonych w ramach wspomnianych grantów, pozwoliły na ustalenie nowych celów badawczych, których wyniki stanowiły podstawę mojej rozprawy doktorskiej. Mianowicie, opracowałam i zwalidowałam metodę analityczną umożliwiającą jednoczesne oznaczenie ilościowe związków istotnych dla różnicowania azjatyckich gatunków rdestowców (*R. japonica*, *R. sachalinensis*, *R. x bohemica*). Badania

wykazały, że farmakopealny surowiec (kłącza *R. japonica*) pozyskany z Polski różni się istotnie od pozostałych surowców- kłącze rdestowca sachalińskiego zawierało znacznie mniejszą ilość antrachinonów, brak stilbenów oraz znacznie większą ilość disacharydowych estrów fenylopropanoidów. Zawartość tych związków w kłączu mieszańca zebranego w Polsce wahała się pomiędzy wartościami otrzymanymi dla gatunków rodzicielskich. Zbadano również farmakopealny surowiec *R. japonica* zakupiony w firmie Tong Ren Tang w Chinach i zaobserwowano, że zawierał dwa razy więcej piceidu i resweratrolu niż polski surowiec farmakopealny. Należy jednak nadmienić, że mniejsza ilość resweratrolu i piceidu w polskim surowcu była kompensowana wysoką zawartością innych stilbenów- resweratrolozydu i glikozydu piceatannolu, nieobecnych w surowcu chińskim. Badania dowiodły, że żaden z pozostałych badanych surowców nie powinien być stosowany jako substytut surowca farmakopealnego *R. japonica*. Wnikliwa analiza fitochemiczna doprowadziła do identyfikacji wielu nieobserwowanych dotychczas w surowcu związków z grupy disacharydowych estrów fenylopropanoidów, pochodnych kwasu hydroksycynamonowego, glikozydów diantronowych, oligomerów ligniny. Ponadto, wyizolowano i zidentyfikowano nowy związek, dotąd nieopisany w literaturze naukowej: (3,6-O-di-p-kumaroilo)- β -fruktofuranozylo-(2 \rightarrow 1)-(2'-O-acetyl-6'-O-feruloilo)- β -glukopyranozyd). Identyfikacja wyizolowanych przeze mnie związków z zastosowaniem spektroskopii NMR była możliwa dzięki pomocy mgr inż. Łukasza Pecio z Zakładu Biochemii i Jakości Plonów w Puławach, Instytut Upraw Nawożenia i Gleboznawstwa (W6). Wyniki prowadzonych badań były przedmiotem publikacji (O7). Analiza fitochemiczna (z wykorzystaniem algorytmu "Dissect" opartym na dekonwolucji widma masowego) i zaawansowana analiza statystyczna- analiza czynników głównych (ang. PCA-principal component analysis) wykazała, że kłącza rdestowców są bogatym źródłem proantocyjanidyn, które istotnie przyczyniają się do ich wysokiej aktywności antyoksydacyjnej, dotychczas wiązanej przede wszystkim z obecnością stilbenów. Wyniki prac opublikowano w O5. Doniesienia na temat wykorzystania kłączy rdestowca ostrokończystego w koreańskiej medycynie ludowej do utrzymania higieny jamy ustnej było powodem poddania ocenie aktywności przeciwbakteryjnej ekstraktów otrzymanych z kłączy *R. japonica*, *R. sachalinensis*, *R. x bohemica* w stosunku do patogenów próchnicy: *Streptococcus mutans*, *Streptococcus sanguinis*, *Streptococcus salivarius*, *Streptococcus pyogenes*, a także określenie ich cytotoksyczności w stosunku do fibroblastów pozyskanych z jamy ustnej pacjenta.

Wyniki zaprezentowano w pracy **O6**. Część prac badawczych -prowadzonych na liniach komórkowych, na fibroblastach izolowanych od pacjentów stomatologicznych była możliwa dzięki zawiązanej współpracy (**W4**) z prof. T. Gedrange z Department of Orthodontics, Carl Gustav Carus Campus, Technical University Dresden, Niemcy, oraz z prof. Marzeną Dominiak i jej zespołem (**W10**) z Katedry i Zakładu Chirurgii Stomatologicznej, Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu, a także z prof. Jolantą Saczko i dr hab. Anną Choromańską z Katedry i Zakładu Biologii Molekularnej i Komórkowej, Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu (**W8**). Badania aktywności przeciwdrobnoustrojowej pozyskanych ekstraktów były możliwe dzięki współpracy (**W9**) z dr Małgorzatą Fleischer z Katedry i Zakładu Mikrobiologii, Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu.

- a) działalność naukowo-badawcza po uzyskaniu stopnia doktora wraz z informacją o współpracach krajowych i międzynarodowych.

Badania prowadzone w trakcie studiów doktoranckich doprowadziły między innymi do otrzymania przeze mnie mało poznanych pod względem aktywności biologicznej disacharydowych estrów fenylopropanoidów. Zawiązana w 2019 roku współpraca (**W3**) z profesorem Robertem Preissnerem oraz z mgr inż. Renatą Abel ze Structural Bioinformatics Group, Institute for Physiology, Charité–University Medicine Berlin, prowadzący badania *in silico* oraz trwająca nadal współpraca z dr hab. Anną Choromańską z Katedry i Zakładu Biologii Molekularnej i Komórkowej UM we Wrocławiu pozwoliła na przeprowadzenie zaprojektowanego przeze mnie eksperymentu oceniającego aktywność cytotoksyczną wyizolowanych wanikozydów A i B w stosunku do linii komórek czerniaka melanotycznego i amelanotycznego, a także zgłębienie mechanizmów tej aktywności. Badania były prowadzone w ramach pozyskanego przeze mnie grantu dla młodych naukowców przyznanego przez Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu- pod nr. STM.D030.20.009. (**G2**). Wyniki prac zostały zaprezentowane w artykule **P1** oraz omówione powyżej, w pkt 4.3. Autoreferatu. Uzyskane wyniki badań były podstawą do złożenia projektów wynalazczych, których jestem współtwórcą, zgłoszonych do urzędów patentowych w kraju i za granicą, odpowiednio numery zgłoszenia-P.434495 oraz PCT/PL2021/050049.

Z początkiem 2020 roku, biorąc pod uwagę brak środków leczniczych w stosunku do wysoce zakaźnego nowego koronawirusa SARS-CoV-2 oraz doniesień odnośnie stosowania kłączy rdestowca japońskiego (*Reynoutria japonica*) wraz z innymi lekami ziołowymi w Chinach w leczeniu COVID-19, podjęłam się zaprojektowania eksperymentu mającego na celu wykazanie, że rdestowiec japoński oraz jego pokrewny gatunek są źródłem związków o aktywności przeciwwirusowej w stosunku do SARS-CoV-2. Za cel molekularny potencjalnej terapii antywirusowej obrałam istotny dla cyklu życiowego tego wirusa enzym - proteazę cysteinową SARS-CoV-2 M^{pro} (znana również jako 3CL^{pro}). Realizacja projektu była możliwa dzięki trwającej współpracy z profesorem Preissnerem i mgr inż Renatą Abel, specjalizującymi się w badaniach *in silico* oraz dzięki nowo nawiązanej współpracy z profesorem dr. hab. Marcinem Drągiem i dr. Mikołajem Żmudzińskim z Katedry Chemii Biologicznej i Bioobrazowania, Politechnika Wroclawska (W1), a także z dr hab. Małgorzatą Kęsik-Brodacka z Siecią Badawczą Łukasiewicz – Instytut Chemii Przemysłowej im. prof. Ignacego Mościckiego w Warszawie (W2), osiągnięcia których umożliwiły przeprowadzenie badania *in vitro* z otrzymanymi przeze mnie związkami i ekstraktami/frakcjami w kontekście ich inhibicji SARS-CoV-2 M^{pro}. Wyniki prac są przedmiotem publikacji P2. Zostały omówione powyżej, w pkt 4.3. Autoreferatu. W ramach współpracy z Structural Bioinformatics Group, Institute for Physiology, Charité–University Medicine Berlin, Niemcy, odbyłam staż naukowy w tej jednostce (S1). Informacje zdobyte podczas stażu ułatwiły mi zarówno projektowanie eksperymentu, jak i interpretację otrzymanych wyników badań *in silico*.

Badania nad nowymi otrzymanymi ekstraktami z surowca farmakopealnego - kłączy rdestowca japońskiego dotyczące ich aktywności stymulującej proces gojenia ran dziąseł były możliwe dzięki trwającej współpracy z prof. Jolantą Saczko i dr hab. Anną Choromańską z Katedry i Zakładu Biologii Molekularnej i Komórkowej, Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu (W8) oraz z prof. Marzeną Dominiak i jej zespołem (W10) z Katedry i Zakładu Chirurgii Stomatologicznej, Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu. Wyniki pracy zaprezentowałam w artykule P3 oraz omówiłam powyżej, w pkt 4.3. Autoreferatu. Obiecujące wyniki badań nad otrzymanymi ekstraktami skłoniły mnie do prowadzenia dalszych badań z ich wykorzystaniem. Obecnie jestem w trakcie projektowania badania klinicznego z udziałem pacjentów periodontologicznych, wykorzystującego postać leku zawierającą inkorporowany 25% ekstrakt etanolowo-wodny z surowca farmakopealnego - kłączy *R. japonica*. Prace technologiczne

dotyczące otrzymania preparatu stomatologicznego trwają we współpracy z dr hab. Bożeną Karolewicz z Katedry i Zakładu Technologii Postaci Leku z UM we Wrocławiu. Dużym wyzwaniem było opracowaniem obszernego systematycznego przeglądu piśmiennictwa zgodnie z wytycznymi PRISMA dotyczącego działania prewencyjnego i leczniczego flawan-3-oli oraz proantocyjanidyn w chorobach zapalnych przyzębia. Wsparciem była pomoc zespołu profesor Marzeny Dominiak (**W10**) z Katedry i Zakładu Chirurgii Stomatologicznej, Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu. Wyniki prac są przedmiotem publikacji **P4 i P5**. Zostały omówione powyżej, w pkt 4.3. Autoreferatu.

Ze względu na dużą zawartość związków polifenolowych o udowodnionej silnej aktywności antyoksydacyjnej, pozyskane przeze mnie frakcje zostały przebadane pod kątem ich aktywności antyglukooksydacyjnej wobec albuminy ludzkiej i wołowej. Badania nad aktywnością antyglukoksydacyjną frakcji pozyskanych z rdestowców rozpoczęłam już w 2015 roku wraz z mgr farm. Arletą Dołowacką-Jóźwiak z Katedry i Zakładu Technologii Postaci Leku, Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu (**W12**). Pierwsze wyniki tych badań zaprezentowałam w formie wystąpienia ustnego na międzynarodowej konferencji naukowej w Szanghaju -International Symposium on Phytochemicals in Medicine and Food (ISPMF). Shanghai (Chiny) (**K9**). W kolejnych latach badania zostały poszerzone o dodatkowe testy, a ich wyniki zostały zaprezentowane w artykule **P6** oraz omówione powyżej, w pkt 4.3. Autoreferatu.

W 2019 roku nawiązałam współpracę z zespołem dr hab. Wirginii Krzyściak z Zakładu Diagnostyki Medycznej, Wydziału Farmaceutycznego Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego. W ramach współpracy przeprowadzono eksperyment z użyciem wyizolowanych przeze mnie związków i otrzymanych frakcji w kontekście ich aktywności jako modulatorów systemu laktoperoksydazy jamy ustnej. Efektem tej współpracy (**W11**) jest publikacja **O2**. Byłam współautorem rozdziału pt. "Caffeoylquinic acids" w podręczniku „Handbook of dietary phytochemicals” (**M1**) wydane w 2021 roku przez wydawnictwo Springer.

Od 2017 do chwili obecnej współpracuję z międzynarodowym zespołem z Wrocławia i Drezna w ramach badań klinicznych i przedklinicznych biomateriałów stomatologicznych. W ramach tej współpracy zaprezentowaliśmy wyniki prac podczas specjalistycznych kongresów stomatologicznych w Argentynie, Austrii, Hiszpanii i Polsce (**K3, K4, K5, K6**). Wyniki naszych badań zostały opublikowane w kilku artykułach **O1, O3, O4, O8**. Ponadto, nasz zespół został dwukrotnie nagrodzony

nagrodą na najlepszy poster podczas dorocznej konferencji FDI (World Dental Federation - Światowa Federacja Dentystyczna) w Poznaniu oraz Madrycie (**N6 i N7**). Od maja do września 2021 roku byłam członkiem zespołu po stronie Lidera projektu (Stomatologiczne Centrum Transferu Technologii Sp. z o.o.), projektu badawczo - rozwojowego finansowanego ze środków NCBR, POIR.04.01.01-00-0006/19 pt: „Opracowanie metody pozyskiwania i izolacji mezenchymatycznych komórek zrębu (MSCs) z zębów na potrzeby regeneracji ubytków kostnych w stomatologii. Do moich zadań należało wsparcie naukowe w zakresie m.in.: opracowania wyników badań oraz bieżących ekspertyz dotyczących metodologii naukowej (**G1**).

W nadchodzącym roku 2022 zakres moich badań zostanie poszerzony o nowe gatunki dotąd mało poznanych fitochemicznie roślin oraz inne niż dotychczas badane grupy związków chemicznych, mianowicie jestem w trakcie analizy fitochemicznej endemitu ekstremofilnego *Limonium algarvense* w ramach współpracy (**W13**) nawiązanej w drugiej połowie 2021 roku z University of Algarve, Portugalia. Co więcej, jako wykonawca nowo przyznanego grantu (**G6**) OPUS+LAP (Nr rejestracyjny: 2020/39/I/NZ7/01515), analizie fitochemicznej poddam bogate w saponiny gatunki roślin- *Gypsophila elegans* (łyszczec nadobny, inaczej gipsówka letnia) oraz kąkol (*Agrostemma githago*). Grant ten realizowany jest w ramach współpracy z (**W14**) Freie Universität Berlin. W ramach tychże badań i współprac planuję dwa średnioterminowe staże naukowe w 2022 roku.

Dodatkowo, ze względu na potencjał biologiczny i terapeutyczny procyjanidyn, obecnych również w badanych już przeze mnie gatunkach roślin z rodzaju *Reynoutria*, w ramach nowo nawiązanej współpracy (**W15**) z Istituto Agrario di San Michele, planuję odbyć staż naukowy w tej jednostce w zakresie rozwoju technik analizy i preparatyki proantocyjanidyn z winogron i chalkonów z jabłoni.

Pozostałe publikacje oryginalne i prace przeglądowe

O1. Short (6 mm) and regular dental implants in the posterior maxilla - 7-years follow-up study. Jakub Hadzik, Paweł Kubasiewicz-Ross, Izabela Nawrot-Hadzik, Tomasz Gedrange, Artur Pitułaj, Marzena Dominiak. *J. Clin. Med.* 2021, 10(5):940. DOI: 10.3390/jcm10050940

Impact Factor: 4,241 Punkty MNiSW: 140

O2. Phenolic compounds of *Reynoutria* sp. as modulators of oral cavity lactoperoxidase system. Marcin Magacz, Maria Oszejca, Izabela Nawrot-Hadzik, Ryszard Drożdż, Anna Jurczak, Jakub Hadzik, Aleksander Smakosz, Wirginia Krzyściak. *Antioxidants* 2021, 10(5):676. DOI: 10.3390/antiox10050676

Impact Factor: 6,312 Punkty MNiSW: 100

O3. Evaluation of the three methods of bacterial decontamination on implants with three different surfaces. Paweł Kubasiewicz-Ross, Małgorzata Fleischer, Artur Pitułaj, Jakub Hadzik, Izabela Nawrot-Hadzik, Olga Bortkiewicz, Marzena Dominiak, Kamil Jurczyszyn. *Clin Exp Med.* 2020, 29(2):177-182. DOI: 10.17219/acem/112606

Impact Factor: 1,727 Punkty MNiSW: 40

O4. Antimicrobial efficacy of different decontamination methods as tested on dental implants with various types of surfaces. Paweł Kubasiewicz-Ross, Jakub Hadzik, Tomasz Gedrange, Marzena Dominiak, Kamil Jurczyszyn, Artur Pitułaj, Izabela Nawrot-Hadzik, Olga Bortkiewicz, Małgorzata Fleischer. *Med.Sci.Monit.* 2020, 26: e920513. DOI: 10.12659/MSM.920513

Impact Factor: 2,649 Punkty MNiSW: 70

O5. Phytochemical diversity in rhizomes of three *Reynoutria* species and their antioxidant activity correlations elucidated by LC-ESI-MS/MS analysis. Izabela Nawrot-Hadzik, Sylwester Ślusarczyk, Sebastian Granica, Jakub Hadzik, Adam Matkowski. *Molecules* 2019, 24(6):1136. DOI: 10.3390/molecules24061136

Impact Factor: 3,267 Punkty MNiSW: 100

O6. Chemical composition of East Asian invasive knotweeds, their cytotoxicity and antimicrobial efficacy against cariogenic pathogens: an in-vitro study. Izabela Nawrot-Hadzik, Jakub Hadzik, Małgorzata Fleischer, Anna Choromańska, Barbara Sterczała, Paweł Kubasiewicz-Ross, Jolanta Saczko, Małgorzata Gałczyńska-Rusin, Tomasz Gedrange, Adam Matkowski. *Med.Sci.Monit.* 2019, 25:3279-3287. DOI: 10.12659/MSM.913855.

Impact Factor: 1,918 Punkty MNiSW: 70

O7. Isolation and determination of phenolic glycosides and anthraquinones from rhizomes of various *Reynoutria* species. Izabela Nawrot-Hadzik, Sebastian Granica, Krzysztof Domaradzki, Łukasz Pecio, Adam Matkowski. *Planta Med.* 2018, 84(15):1118-1126. DOI: 10.1055/a-0605-3857

Impact Factor: 2,746 Punkty MNiSW: 25

O8. Fractal dimension analysis a supplementary mathematical method for bone defect regeneration measurement. Kamil Jurczyszyn, Paweł Kubasiewicz-Ross, Izabela Nawrot-Hadzik, Tomasz Gedrange, Marzena Dominiak, Jakub Hadzik. *Ann Anat.* 2018, 219:83-88. DOI: 10.1016/j.aanat.2018.06.003.

Impact Factor: 2,241 Punkty MNiSW: 30

O9. Inhibition of glycation-induced cytotoxicity, protein glycation, and activity of proteolytic enzymes by extract from *Perovskia atriplicifolia* roots. Mehran Miroliaei, Akram Aminjafari, Sylwester Ślusarczyk, Izabela Nawrot-Hadzik, Mehdi Rahimmalek, Adam Matkowski. *Pharmacogn Mag.* 2017, 13(Suppl 3):S676-S683. DOI: 10.4103/pm.pm_559_16

Impact Factor: 1,525 Punkty MNiSW: 20

O10. Analysis of antioxidant polyphenols in loquat leaves using HPLC-based activity profiling. Izabela Nawrot-Hadzik, Sebastian Granica, Renata Abel, Hanna Czapor-Irzabek, Adam Matkowski. *Nat Prod Commun.* 2017, 12(2):163-166.

Impact Factor: 0,809 Punkty MNiSW: 20

O11. Tannins from *Sanguisorba officinalis* affect in vitro rumen methane production and fermentation. A. Cieślak, P. Zmora, Adam Matkowski, Izabela Nawrot-Hadzik, E.

Pers-Kamczyc, M. El-Sherbiny, M. Bryszak, M. Szumacher-Strabel. *J.Anim.Plant Sci.* 2016, 26(1):54-62.

Impact Factor: 0,381 Punkty MNiSW: 20

O12. A silver carp skin derived collagen in bone defect treatment - a histological study in a rat model. Jakub Hadzik, Paweł Kubasiewicz-Ross, Christiane Kunert-Keil, Kamil Jurczyszyn, Izabela Nawrot- Hadzik, Marzena Dominiak, Tomasz Gedrange. *Ann.Anat.* 2016, 208:123-128. DOI: 10.1016/j.aanat.2016.07.009.

Impact Factor: 1,864 Punkty MNiSW: 30

O13. Chinese medicinal herbs as source of antioxidant compounds - where tradition meets the future. Adam Matkowski, Weronika Jamiołkowska- Kozłowska, Izabela Nawrot. *Curr.Med.Chem.* 2013, 20(8):984-1004.

DOI: 10.2174/0929867311320080003.

Impact Factor: 3,715 Punkty MNiSW: 40

O14. Zastosowanie owoców i preparatów żurawiny w leczeniu zakażeń układu moczowo-płciowego (Cranberry as a natural remedy in urinary tract infections). Izabela Nawrot, Adam Matkowski. *Zakażenia* 2012, 12(4):99-100, 102-108.

Punkty MNiSW: 4

O15. Fitoterapia w zapaleniu zatok przynosowych (Phytotherapy in rhinosinusitis). Izabela Nawrot, Adam Matkowski. *Zakażenia* 2011, 11(5):111-112, 114-118.

Punkty MNiSW: 6

Opublikowane rozdziały w monografiach

M1. Caffeoylquinic acids. Dorota Woźniak, Izabela Nawrot-Hadzik, Weronika Kozłowska, Sylwester Ślusarczyk, Adam Matkowski. W: Handbook of dietary phytochemicals. Singapore 2021, Springer, s.1065-1104, DOI: 10.1007/978-981-15-4148-3_23. ISBN 978-981-15-4147-6

Pkt. MNiSW/KBN: 20

M2. O zastosowaniu surowców zwierzęcych w Tradycyjnej Medycynie Chińskiej (Drugs of animal origin in Traditional Chinese Medicine). Adam Matkowski, Izabela Nawrot-Hadzik. W: Leki i choroby odzwierzęce. T.1 Wrocław 2016, Oficyna Wydawnicza Arboretum, s.301-314. ISBN: 978-83-62563-54-8

Pkt. MNiSW/KBN: 5

M3. Zawartość związków polifenolowych oraz aktywność przeciwutleniająca wybranych surowców roślinnych z rodziny różowatych z terenu Polski (Polyphenol content and antioxidant activity of selected Rosaceae herbs from Poland). Izabela Nawrot, Marta Szandruk, Alicja Nawrot, Magdalena Targońska, Jakub Hadzik, Adam Matkowski. W: Ziołolecznictwo, biokosmetyki i żywność funkcjonalna Krosno 2013. Państwowa Wyższa Szkoła Zawodowa im. Stanisława Pigonia, s.288-302, 21. Materiały naukowe z I Międzynarodowej Konferencji "Ziołolecznictwo, biokosmetyka i żywność funkcjonalna". Krosno, 18-19 kwietnia 2013 r. ISBN: 978-83-64457-00-5.

Pkt. MNiSW/KBN: 4

M4. Możliwości wykorzystania surowców garbikowych w kosmetyce i dermatologii (Potential of tannin drugs in cosmetics and dermatology). Alicja Nawrot, Izabela Nawrot, Adam Matkowski. W: Substancje pochodzenia roślinnego oraz ich zastosowanie w terapii naturalnej i kosmetyce Wrocław 2008, Wyższa Szkoła Fizjoterapii, s.9-13. ISBN: 978-83-926553-4-3.

Pkt. MNiSW/KBN: 3.

Udział w międzynarodowych lub krajowych konferencjach naukowych

K1. Katarzyna Kurc, Izabela Nawrot-Hadzik, Sebastian Granica, Adam Matkowski. In-vitro biological activities of various species of Agrimony and its phytochemical profile. The 22th International Congress - Phytopharm 2018. Horgen, Switzerland, 25-27 June 2018. Rev.Clin.Pharmacol.Drug Ther. 2018 (16) suppl.2 s.62.

K2. Izabela Nawrot-Hadzik, S. Granica, Renata Abel, Adam Matkowski. Phytochemical diversity of invasive Fallopia species and their bioactivity correlations elucidated by LCMS based targeted metabolomics. 11th International Symposium on

Chromatography of Natural Products. Lublin (Poland), June 4th-7th, 2018. Chair and Department of Pharmacognosy with Medicinal Plant Unit of Medical University of Lublin, s.140 poz.P-76, 978-83-923841-9-9.

K3. Izabela Nawrot-Hadzik, Anna Choromańska, Małgorzata Fleischer, Adam Matkowski, Jakub Hadzik. Plant extracts from giant knotweeds as an anticariogenic agent. 106th FDI World Dental Congress. Buenos Aires (Argentina), 5-8 September 2018. Int.Dent.J. 2018 Vol.68 suppl.2 s.134 poz.P215, DOI: 10.1111/idj.12444

K4. Jakub Hadzik, Paweł Kubasiewicz-Ross, Marzena Dominiak, Adam Matkowski, Izabela Nawrot-Hadzik. Use of natural agent from Giant knoweeds for supplementary treatment of peri-implantitis - in vitro study. 27th Annual Scientific Meeting of the European Association for Osseointegration. Vienna, 11-13 October 2018. Clin.Oral Implant.Res. 2018 Vol.29 suppl.17 s.301 poz.11928, DOI: 10.1111/clr.186_13358

K5. Jakub Hadzik, Kamil Jurczyszyn, Paweł Kubasiewicz-Ross, Przemysław Papiór, Izabela Nawrot-Hadzik, Marzena Dominiak. Fractal dimension analysis - supplementary mathematical method for bone defect regeneration measurement. 105th FDI Annual World Dental Congress. Madrid (Spain), 29 August - 1 September 2017. Int.Dent.J. 2017 Vol.67 suppl.1 s.108 poz.P152

K6. Jakub Hadzik, Paweł Kubasiewicz-Ross, Kamil Jurczyszyn, Anna Smulczyńska-Demel, Izabela Nawrot-Hadzik, Marzena Dominiak, Tomasz Gedrange. A silver carp skin derived collagen in the bone defect treatment - a histological study in a rat model. 104th FDI Annual World Dental Congress. Poznań (Poland), 7-10 September 2016. Int.Dent.J. 2016 Vol.66 suppl.1 s.95 poz.P137.

K7. Izabela Nawrot- Hadzik, Marta Szandruk, Anna Kazana, Sylwester Ślusarczyk, Adam Matkowski. Antioxidant properties of the *Sanguisorbae herba* and *Sanguisorbae radix* extracts. The 12th National Symposium with International Participation "Medicina plants - present and perspectives". Piatra Neamt, Romania, September 6-9, 2016. Piatra Neamț 2016, NIRDBS/"Stejarul" Biological Research Centre, s.106-107 poz.PP24, bibliogr. 9 poz.

K8. Katarzyna Kurc, Adam Matkowski, Izabela Nawrot-Hadzik. In vitro antioxidant activity of herb extracts from various species of agrimony (*Agrimonia sp.*). 2nd International Young Scientists Symposium "Plants in pharmacy and nutrition". Wrocław, 15-17 September 2016. Wrocław Medical University, s.109 poz.PS-53, 978-83-7055-591-7.

K9. Izabela Nawrot-Hadzik, Jakub Hadzik, Marzena Dominiak, Krzysztof Gołąb, Jakub Gburek, Adam Matkowski. Anti-glycation and antioxidant properties of polyphenolenriched fractions from Giant knotweeds (*Reynoutria sp.*). International Symposium on Phytochemicals in Medicine and Food (ISPMF). Shanghai (China), 26-29 June 2015. Nutr.Med. 2015 Vol.3 suppl.1 s.36 poz.SL2. **Wystąpienie ustne**

K10. Jakub Hadzik, Dorota Mierzwa, Izabela Nawrot-Hadzik Botulinum toxin administration in treatment of temporomandibular disorders. Ist International Congress of Cosmetology. Białystok, 21-22.06.2015.

K11. Jakub Hadzik, Dorota Mierzwa, Izabela Nawrot- Hadzik. Clinical management of the pigmented skin lesion. W: Ist International Congress of Cosmetology. Białystok, 21-22.06.2015.

K12. Izabela Nawrot-Hadzik, Jakub Hadzik, Arleta Dołowacka, Anna Kazan, Adam Matkowski. Comparison of polyphenol contence and antioxidant activity of *Sanguisorba officinalis* rhizome originating from China and Poland. International Symposium on Phytochemicals in Medicine and Food (ISPMF). Shanghai (China), 26-29 June 2015. Nutr.Med. 2015 Vol.3 suppl.1 s.174 poz.P131.

K13. Arleta Dołowacka, Izabela Nawrot-Hadzik. Czy rośliny z rodziny Reynoutria sp. wykazują aktywność antyglykacyjną? IX Konferencja Naukowo-Szkoleniowa Doktorantów KND "BIOMED". Miłków, 13-15 listopada 2015 r.

K14. Izabela Nawrot-Hadzik, Jakub Hadzik.Method of obtaining tannins for a medical, dental and cosmetic use. Ist International Congress of Cosmetology. Białystok, 21-22.06.2015.

K15. Arleta Dołowacka, Kinga Gostomska, Izabela Nawrot-Hadzik. Natural therapies for type 2 diabetes mellitus. EMBO Young Scientists Forum 2015. Warsaw, Poland, 2-3 July 2015.

K16. Adam Matkowski, Anna Jeziarska-Domaradzka, Izabela Nawrot, Krzysztof Domaradzki, Krzysztof Gołąb, Arleta Dołowacka, Jakub Gburek, Sylwester Ślusarczyk, Dorota Woźniak. Noxious but useful - invasive plants as source of bioactive compounds. The case of Fallopia and Solidago. 4th International Conference and Workshop "Plant - the source of research material". Lublin, 20-23.09.2015. Lublin 2015, Wydawnictwo Polihymnia, s.60 poz.L-12, 978-83-7847-289-6.

K17. Izabela Nawrot-Hadzik, Magdalena Targońska, Jakub Hadzik. Tannin enriched fractions from Rosaceae as a promising Anti-Aging factor. 1st International Congress of Cosmetology. Białystok, 21-22.06.2015.

K18. Izabela Nawrot-Hadzik, Arleta Dołowacka, Jakub Hadzik. Use of tannin rich plants for a supporting treatment of periodontal diseases. EMBO Young Scientists Forum 2015. Warsaw, Poland, 2-3 July 2015.

K19. Izabela Nawrot, Adam Matkowski, A. Kazana. Antioxidant activities of acetone extract from *Sanguisorba officinalis* and its fractions. The International Young Scientists Symposium "Plants in pharmacy & nutrition 2014". Wrocław, 30th May 2014 Wrocław 2014, Wrocław Medical University, s.91 poz.PS-43, 978-83-7055-590-0.

K20. Izabela Nawrot, Adam Matkowski, A. Wabik, Jakub Hadzik. Antioxidant activity and polyphenol content of the *Polygoni multiflori caulis* and *radix*. The International Young Scientists Symposium "Plants in pharmacy & nutrition 2014". Wrocław, 30th May 2014, Wrocław Medical University, s.93 poz.PS-45, 978-83-7055-590-0.

K21. Izabela Nawrot, Adam Matkowski, K. Kurz, Jakub Hadzik, K. Domaradzki. Antioxidant activity of polyphenols from *Polygoni cuspidati rhizoma*. 9th International Symposium on Chromatography of Natural Products "The application of analytical methods for the development of natural products". Lublin (Poland), May 26-29, 2014.

Lublin 2014, Chair and Department of Pharmacognosy with Medicinal Plant Unit of Medical University of Lublin, s.147 poz.P-76, bibliogr. 2 poz, 978-83-923841-5-1.

K22. Izabela Nawrot, Adam Matkowski, Katarzyna Kurc, Jakub Hadzik. Corelation between antioxidant activity of extract from *Sanguisorba officinalis* and polyphenol content. The International Young Scientists Symposium "Plants in pharmacy & nutrition 2014". Wrocław, 30th May 2014, Wrocław Medical University, s.92 poz.PS-44, 978-83-7055-590-0.

K23. Izabela Nawrot, P. Sokołowski, Sylwester Ślusarczyk, J. Topolski, M. Kucharski, Anna Jezierska- Domaradzka, K. Domaradzki, Adam Matkowski, Dorota Woźniak. Anthraquinones in the invasive giant knotweeds (*Fallopia sp.*- Polygonaceae) from Poland. 11th International Ethnobotany Symposio. Antalya (Turkey), November 2-5, 2013. Emir.J.Food Agric. 2013 Vol.25 suppl. s.48-49 poz.PP-78

K24. Izabela Nawrot, Piotr Sokołowski, Jakub Topolski, Sylwester Ślusarczyk, Mariusz Kucharski, Jakub Hadzik, Adam Matkowski. Anthraquinones in the invasive species of Fallopia. 3rd International Conference and Workshop "Plant - the source of research material". Lublin, Poland, 16th-18th October 2013 Lublin 2013, Wydawnictwo Polihymnia Sp. z o.o, s.173 poz.P-93, 978-83-7847-119-6.

K25. Izabela Nawrot, P. Sokołowski, Sylwester Ślusarczyk, J. Topolski, M. Kucharski, Anna Jezierska-Domaradzka, K. Domaradzki, Adam Matkowski. Antrachinony w inwazyjnych gatunkach rodzaju Fallopia. III Krajowa Konferencja "Naturalne substancje roślinne aspekty strukturalne i aplikacyjne". Puławy, 4-6 września 2013 r. Materiały konferencyjne Puławy 2013, Instytut Uprawy Nawożenia i Gleboznawstwa Państwowy Instytut Badawczy w Puławach, s.258, 978-83-7562-140-2.

K26. Sylwester Ślusarczyk, Paweł Zieliński, Michał Świerczyński, Izabela Nawrot, Adam Matkowski, Dorota Woźniak. Docks as source of antioxidants-polyphenol content and antioxidant activity of roots from three wild *Rumex sp.* 11th International Ethnobotany Symposio. Antalya (Turkey), November 2-5, 2013. Emir.J.Food Agric. 2013 Vol.25 suppl. s.72 poz.PP-144.

K27. Izabela Nawrot, Justyna Zieman, Beata Żbikowska, Adam Matkowski. Isolation and antioxidant activity of betalains from *Beta vulgaris* root and *Phytolacca americana* fruits. 3rd International Conference and Workshop "Plant - the source of research material". Lublin, Poland, 16th-18th October 2013 Lublin 2013, Wydawnictwo Polihymnia Sp. z o.o, s.174 poz.P-94, 978-83-7847-119-6.

K28. Izabela Nawrot, Anna Jezierska-Domaradzka, Alicja Nawrot, Sylwester Ślusarczyk, Adam Matkowski. Allelopathic and antioxidant properties of tannin fractions from two TCM herbs - *Polygoni cuspidati rhizoma* and *Sanguisorbae radix*. 2nd International Conference and Workshop "Plant - the source of research material". Lublin, 18-20.10.2012. Lublin 2012, Wydaw. Polihymnia Sp. z o.o, s.260 poz.P-156, 978-83-7847-034-2.

K29. Izabela Nawrot, Paweł Zmora, Małgorzata Szumacher-Strabel, Alicja Nawrot, Sylwester Ślusarczyk, Emilia Pers-Kamczyc, Adam Cieślak, Adam Matkowski. The effect of gallotannin-enriched fraction from *Sanguisorba officinalis* on in vitro methanogenesis in rumen fluid. 10th International Symposium on Pharmaceutical Sciences (ISOPS-10). Ankara, Turkey, June 26-29, 2012. Ankara 2012, Ankara University Faculty of Pharmacy, s.405 poz.P-328, 978-605-136-061-4.

K30. Izabela Nawrot, P. Zmora, M. Szumacher-Strabel, Adam Matkowski, A. Nawrot, Sylwester Ślusarczyk, E. Pers-Kamczyc, A. Cieślak. Would *Sanguisorbae radix* protect the world from greenhouse effect? The effect of gallotannin-enriched fraction on in vitro methanogenesis in rumen fluid. 8th International Symposium on Chromatography of Natural Products "The application of analytical methods for the development of natural products". Lublin (Poland), May 17-20, 2012.

K31. Alicja Nawrot, Izabela Nawrot, Adam Matkowski. Możliwości wykorzystania surowców garbnikowych w kosmetologii. Międzyuczelniana Naukowa Konferencja Studencka "Związki pochodzenia roślinnego oraz ich zastosowanie w terapiach naturalnych". Wrocław, 12 stycznia 2008 r, poz.R-2.

Współpraca naukowa

W1. Współpraca z Katedrą Chemii Biologicznej i Bioobrazowania, Politechnika Wrocławska (Prof. dr hab. Marcin Drąg, dr Mikołaj Żmudziński) w zakresie badań *in vitro* potencjalnych inhibitorów SARS-CoV-2 Mpro pozyskanych z *Reynoutria sp.* z użyciem rekombinowanego enzymu SARS-CoV-2 Mpro. Efektem współpracy jest publikacja **P2**.

W2. Współpraca z Siecią Badawczą Łukasiewicz – Instytut Chemii Przemysłowej im. prof. Ignacego Mościckiego, Warszawa (dr hab. Małgorzata Kęsik-Brodacka) w zakresie badań *in vitro* potencjalnych inhibitorów SARS-CoV-2 Mpro pozyskanych z *Reynoutria sp.* z użyciem rekombinowanego enzymu SARS-CoV-2 Mpro. Efektem współpracy jest publikacja **P2**.

W3. Współpraca z Structural Bioinformatics Group, Institute for Physiology, Charité–University Medicine Berlin (Prof. dr hab. Robert Preissner, mgr inż. Renata Abel) w zakresie badań *in silico*, dokowania molekularnego związków pozyskanych z *Reynoutria spp.* do wybranych targetów (np. BRAF, MEK, SARS-CoV-2 Mpro). Efektem współpracy jest publikacja **P1** oraz **P2**.

W4. Współpraca z Department of Orthodontics, Carl Gustav Carus Campus, Technical University Dresden, Germany (prof. dr hab. Tomasz Gedrange) w zakresie badań związków pozyskanych z *Reynoutria spp.* na fibroblasty jamy ustnej. Efektem współpracy jest między innymi publikacja **O8**.

W5. Współpraca z Katedrą Farmakognozji i Molekularnych Podstaw Fitoterapii, Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej Uniwersytetu Medycznego w Warszawie (prof. dr hab. Sebastian Granica) w zakresie analizy fitochemicznej ekstraktów i frakcji z *Reynoutria spp.*, *Agrimonia spp.*, *Eriobotria sp.*, *Sanguisorba sp.* Efektem współpracy jest między innymi publikacja **O10**.

W6. Współpraca z Zakładem Herbologii i Technik Uprawy Roli we Wrocławiu (NHT), Instytut Upraw Nawożenia i Gleboznawstwa, Państwowy Instytut Badawczy (prof. dr hab. Krzysztof Domaradzki) w zakresie badań prowadzonych w ramach projektu NCN-OPUS 2011/03/B/NZ9/04763 „Ograniczanie występowania roślin inwazyjnych z rodzaju *Solidago* i *Reynoutria* z wykorzystaniem biomasy do pozyskiwania biologicznie czynnych metabolitów”. Efektem współpracy jest publikacja **O7**.

W6. Współpraca z Zakładem Biochemii i Jakości Plonów w Puławach, Instytut Upraw Nawożenia i Gleboznawstwa, Państwowy Instytut Badawczy (mgr inż. Łukasz Pecio) w zakresie badań spektroskopii NMR związków wyizolowanych z *Reynoutria* spp. Efektem współpracy jest publikacja **O7**.

W7. Współpraca z Katedrą Żywienia Zwierząt, Wydział Medycyny Weterynaryjnej i Nauk o Zwierzętach, Uniwersytet Przyrodniczy w Poznaniu (prof. dr hab. inż. Adam Cieślak) w zakresie badań nad wpływem ekstraktów z *Sanguisorba officinalis* na produkcję metanu w żwaczu w warunkach *in vitro*. Efektem współpracy jest publikacja **O11**.

W8. Współpraca z Katedrą i Zakładem Biologii Molekularnej i Komórkowej, Wydział Farmaceutyczny Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu (Prof. dr hab. Jolanta Saczko, dr hab. Anna Choromańska) w zakresie badań prowadzonych na nowotworowych i nienowotworowych liniach komórkowych z zastosowaniem ekstraktów i związków pozyskanych z *Reynoutria* spp. Efektem współpracy jest między innymi publikacja **P1, P3**.

W9. Współpraca z Katedrą i Zakładem Mikrobiologii, Wydział Lekarski Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu (dr Małgorzata Fleischer) w zakresie badań mikrobiologicznych prowadzonych z zastosowaniem ekstraktów i związków pozyskanych z *Reynoutria* spp. Efektem współpracy jest między innymi publikacja **O4, O6**.

W10. Współpraca z Katedrą i Zakładem Chirurgii Stomatologicznej, Wydział Lekarsko-Stomatologiczny Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu (Prof. dr hab. Marzena Dominiak, dr hab. Paweł Kubasiewicz, dr Jakub Hadzik i inn.) w zakresie badań prowadzonych z użyciem ekstraktów i związków z *Reynoutria* spp. na liniach komórkowych pozyskanych od pacjentów stomatologicznych oraz zastosowaniem ekstraktów u pacjentów stomatologicznych. Efektem współpracy jest między innymi publikacja **P4, P5**.

W11. Współpraca z Zakładem Diagnostyki Medycznej, Wydział Farmaceutyczny Uniwersytetu Jagiellońskiego CM (dr hab. Wirginia Krzyściak, mgr Marcin Magacz) w zakresie badań związków fenolowych z *Reynoutria* jako modulatorów systemu laktoperoksydazy jamy ustnej. Efektem współpracy jest publikacja **O2**.

W12. Współpraca z Katedrą i Zakładem Technologii Postaci Leku, Wydział Farmaceutyczny Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu (prof. Bożena Karolewicz, mgr farm Arleta Dołowacka-Jóźwiak) w zakresie badań związków zawartych w *Reynoutria* spp. o aktywności antyglukooksydacyjnej wobec albuminy ludzkiej i wołowej. Efektem współpracy jest publikacja **P6**.

W13. Współpraca z University of Algarve, Portugalia w zakresie analiz fitochemicznych endemitu ekstremofilnego *Limonium algarvense*. Badania trwają.

W14. Współpraca w ramach nowo przyznanego grantu OPUS+LAP (Nr rejestracyjny: 2020/39/I/NZ7/01515) z Freie Universität Berlin w zakresie analizy fitochemicznej bogatych w saponiny gatunków roślin- *Gypsophila elegans* (łyszczec nadobny, inaczej gipsówka letnia) oraz kąkol (*Agrostemma githago*). Rozpoczęcie badań.

W15. Nowo nawiązana współpraca z Istituto Agrario di San Michele w zakresie rozwoju technik analizy i preparatyki proantocyjanidyn z winogron i chalkonów z jabłoni. Planowany staż badawczy w 2022 roku. Rozpoczęcie badań.

Udział w projektach badawczych

G1. 04.05.2021-30.09.2021 **Członek zespołu** po stronie Lidera projektu (Stomatologiczne Centrum Transferu Technologii Sp. z o.o.) Badanie w ramach projektu badawczo - rozwojowego finansowanego ze środków NCBR, POIR.04.01.01-00-0006/19 pt: „Opracowanie metody pozyskiwania i izolacji mezenchymatycznych komórek zrębu (MSCs) z zębów na potrzeby regeneracji ubytków kostnych w stomatologii. Do moich zadań należało wsparcie naukowe w zakresie m.in.: opracowania wyników badań oraz bieżących ekspertyz dotyczących metodologii naukowej.

G2. 01.01.2020-31.12.2020 r. **Kierownik** projektu badawczego dla młodych naukowców „Aktywność cytotoksyczna nowych substancji czynnych z kłączy rdestowca sachalińskiego przeciw komórkom nowotworowym” grant badawczy dla młodych naukowców przyznany przez Wrocławski Uniwersytet Medyczny, pod nr STM.D030.20.009.

G3. 01.01.2020-31.12.2020 r. **Członek zespołu badawczego** projektu dla młodych naukowców „Wpływ wyciągów z roślin leczniczych z rodzaju *Reynoutria* na funkcje ludzkich fibroblastów jamy ustnej” grant badawczy dla młodych naukowców przyznany przez Wrocławski Uniwersytet Medyczny, SIMPLE pod nr STM.B040.20.076. Projekt zrealizowany

G4. 07.2013-07.2016 r. **Kierownik projektu** „Rola związków polifenolowych w aktywności antyoksydacyjnej i przeciwzapalnej *in vitro*, garbnikowych surowców leczniczych pochodzenia chińskiego” Projekt Preludium NCN 2012/07/N/NZ7/02420.

G5. 2012-2015r. **Wykonawca projektu** „Ograniczanie występowania roślin inwazyjnych z rodzaju *Solidago* i *Reynoutria* z wykorzystaniem biomasy do pozyskiwania biologicznie czynnych metabolitów” Projekt NCN w ramach konkursu OPUS 2011/03/B/NZ9/04763.

G6. **Wykonawca** projektu w nowo przyznanym grantcie OPUS+LAP (Nr rejestracyjny: 2020/39/I/NZ7/01515) we współpracy z Freie Universität Berlin „Regulacja

synergistycznej toksyczności roślinnych saponin triterpenowych i białek inaktywujących rybosom,, W ramach udziału w projekcie przeprowadzę analizę fitochemiczną bogatych w saponiny gatunków roślin- *Gypsophila elegans* oraz *Agrostemma githago*. Rozpoczęcie badań w styczniu 2022 r.

Staże badawczo-naukowe

S1. Od 2019 do chwili obecnej w ramach współpracy międzynarodowej odbyłam łącznie 2 miesięczny staż w Structural Bioinformatics Group, Institute for Physiology, Charité–University Medicine Berlin, w Niemczech w Berlinie. W ramach stażu pracowałam w zespole naukowym przy badaniu wyizolowanych przeze mnie związków. Efektem współpracy są dwie publikacje włączone do cyklu **P1, P2**.

S2. 04.05.2021- 31.08.2021 Staż w Stomatologicznym Centrum Transferu Technologii Sp. z o.o. (w skrócie SCTT). W ramach stażu pracowałam z zespołem naukowo-klinicznym w ramach następujących badań:

a) Prospektywne, wielośrodkowe, podwójnie zaślepienie, randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne obejmujące ośrodki z Polski i Niemiec oceniające działanie i bezpieczeństwo preparatu Gelatamp® u pacjentów po ekstrakcji trzeciego zęba trzonowego. Pełniłam funkcję koordynatora badania klinicznego. Do moich zadań należało wsparcie naukowe w zakresie m.in.: opracowania wyników badań oraz bieżących ekspertyz dot. metodologii naukowej.

b) Badanie w ramach projektu badawczo - rozwojowego finansowanego ze środków NCBR, POIR.04.01.01-00-0006/19 pt.: „Opracowanie metody pozyskiwania i izolacji mezenchymatycznych komórek zrębu (MSCs) z zębów na potrzeby regeneracji ubytków kostnych w stomatologii.”. Projekt ma na celu stworzenie produktu medycznego terapii zaawansowanej (ATMP) z komórek miazgi zębów pozyskanych od pacjentów.

S3. 14.09.2015-28.09.2015 r. Staż w Katedrze Farmakognozji i Molekularnych Podstaw Fitoterapii na Wydziale Farmaceutycznym Uniwersytetu Medycznego w Warszawie w zakresie technik izolacji związków chemicznych z materiału roślinnego

oraz analizy fitochemicznej z wykorzystaniem metody wysokosprawnej chromatografii cieczowej z detektorem diodowym i masowym (HPLC-DAD-MS).

Nagrody i stypendia za działalność naukową.

N1. 2021 r. Nagroda Indywidualna I stopnia przyznana przez JM Rektora Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu za ważne i twórcze osiągnięcia w pracy naukowej.

N2. 2019 r. Nagroda Indywidualna I stopnia przyznana przez JM Rektora Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu za ważne i twórcze osiągnięcia w pracy naukowej.

N3. 2019 r. Nagroda Zespołowa I stopnia przyznana przez JM Rektora Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu za ważne i twórcze osiągnięcia w pracy naukowej.

N4. 09.2013-06.2014, 09.2014-06.2015, 09.2015-06.2016 r. Stypendium JM Rektora Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu dla najlepszych doktorantów za osiągnięcia naukowe.

N5. II miejsce dla Alicji Nawrot i Izabeli Nawrot w Międzyuczelnianej Naukowej Konferencji Studenckiej „Związki pochodzenia roślinnego oraz ich zastosowanie w terapiach naturalnych” Za pracę „Możliwości wykorzystania surowców garbnikowych w kosmetologii”.

N6. I nagroda za najlepszy Poster dla zespołu: Jakub Hadzik, Paweł Kubasiewicz-Ross, Kamil Jurczyszyn, Anna Smulczyńska-Demel, Izabela Nawrot-Hadzik, Marzena Dominiak, Tomasz Gedrange. A silver carp skin derived collagen in the bone defect treatment - a histological study in a rat model. Podczas kongresu 104th FDI Annual World Dental Congress. Poznań (Poland), 7-10 September 2016.

N7. I nagroda za najlepszy Poster dla zespołu: Jakub Hadzik, Kamil Jurczyszyn, Paweł Kubasiewicz-Ross, Przemysław Papiór, Izabela Nawrot-Hadzik, Marzena Dominiak. Fractal dimension analysis - supplementary mathematical method for bone defect

regeneration measurement. Podczas kongresu 105th FDI Annual World Dental Congress. Madrid (Spain), 29 August - 1 September 2017.

Recenzje prac naukowych.

Od listopada 2019 roku występowałam w roli recenzenta 10 prac naukowych złożonych do publikacji w czasopismach o zasięgu międzynarodowym: Acta Biologica Cracoviensia Series Botanica (1), Acta Chromatographica (1), Planta Medica (1), Antioxidants (1), Cancers (1), Nutrients (2), Antibiotics (1), Molecules (1), Plants (1).

Kursy i szkolenia

Sz1. W 2014 r. ukończyłam szkolenie pt. „Podstawy normy PN-EN ISO/IEC 17025:2005”

Sz2. W 2015 r. ukończyłam szkolenie z wynikiem pozytywnym pt. „Auditor wewnętrzny systemu zarządzania w laboratorium wg PN-EN ISO/IEC 17025:2005”.

Sz3. W 2010 r. ukończyłam szkolenie oraz uzyskałam potwierdzenie posiadania kwalifikacji do prowadzenia działalności gospodarczej typu spin-off/spin-out oraz coucha biznesu.

6. Informacja o osiągnięciach dydaktycznych, organizacyjnych oraz popularyzujących naukę lub sztukę.

a) Działalność dydaktyczna

Przez okres zatrudnienia w Katedrze Biologii i Botaniki Farmaceutycznej UM we Wrocławiu oraz w trakcie studiów doktoranckich:

- prowadziłam zajęcia z Biologii dla studentów I roku kierunku Farmacja
- prowadziłam zajęcia z Biologii Medycznej dla studentów I roku kierunku Analityka Medyczna.
- prowadziłam zajęcia z Botaniki dla studentów I roku kierunku Farmacja

- prowadziłam zajęcia z Problemów chemotaksonomii roślin zielarskich dla studentów I roku kierunku Farmacja
- Jestem promotorem pomocniczym w postępowaniu o nadanie stopnia doktora uczestnika Szkoły Doktorskiej Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu mgr farm. Aleksandra Smakosza.
- Recenzowałam prace magisterskie:
 - Pani Aleksandra Anna Mroszczyk pt. „Ocena profilu fitochemicznego ziela głowienki w zakresie związków fenolowych” wykonanej w Katedrze i Zakładzie Farmakognozji i Leku Roślinnego Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu. 2021r.
 - Pani Joanny Dobrowolskiej pt. „Badanie zawartości związków fitochemicznych w wybranych surowcach *Populus* sp.” wykonanej w Katedrze i Zakładzie Farmakognozji i Leku Roślinnego Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu. 2020r.
- Byłam promotorem prac magisterskich:
 - Pani Aleksandry Rysiak pt. „Izolacja i identyfikacja bioaktywnych proantocyjanidyn z kłączy rdestowca sachalińskiego”. 2021r.
 - Pani Klaudii Bekisz pt. „Izolacja disacharydowych estrów fenylopropanoidów z kłączy *Fallopia sachalinensis*”. 2021r.
- Byłam opiekunem prac magisterskich:
 - Pana Aleksandra Smakosza pt. „Substancje czynne z *Reynoutria sachalinensis* w leczeniu i prewencji chorób periodontologicznych,, 2020r.
 - Pani Marii Yeghoyan pt. „Badania fitochemiczne niepolarniej frakcji ekstraktu z kłączy *Reynoutria sachalinensis*” 2020r.
 - Pani Anny Kazan pt. „Aktywność antyoksydacyjna i hamowanie elastazy przez ekstrakty z *Sanguisorbae radix*. 2015r.
 - Pani Katarzyny Kurc pt. „Aktywność antyoksydacyjna in vitro ekstraktów z ziela różnych gatunków rzepiku (*Agrimonia* sp.)”. 2015r.
 - Pani Anny Jakubowskiej pt. „Właściwości antyoksydacyjne *Eriobotryae folium*”. 2015r.
 - Pani Marii Biedy pt. „Właściwości antyoksydacyjne i hamowania aktywności elastazy ekstraktów *Polygoni multiflori radix*”. 2015r.

- Pana Piotra Sokołowskiego pt. "Izolacja i analiza jakościowa antrazwiązków występujących w dichlorometanowej frakcji wyciągu metanolowego *Fallopia sachalinensis*, *Fallopia x bohemica* i *Fallopia japonica*.2013r.
- Od 15.09.2020 r sprawuję opiekę nad członkami Studenckiego Koła Naukowego (K 76) przy Katedrze i Zakładzie Biologii i Botaniki Farmaceutycznej Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu.

b) Działalność organizacyjna

- Od 15.09. 2020 r. jestem opiekunem Studenckiego Koła Naukowego (K 76) przy Katedrze i Zakładzie Biologii i Botaniki Farmaceutycznej Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu.
- W latach 2012-2013 byłam członkiem Rady Doktorantów Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu
- Byłam członkiem komitetu organizacyjnego i naukowego międzynarodowej konferencji: „Plants in Pharmacy & Nutrition 2014” The international Young Scientists Symposium. Wrocław, 30 Maj 2014.
- Jestem członkiem Komisji Programowej Wydziału Farmaceutycznego Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu.

c) Działalność popularyzatorska

- Prowadziłam zajęcia pt. "Chemotaksonomia roślin leczniczych" dla uczniów z Liceum Ogólnokształcącego nr VII we Wrocławiu w formie warsztatów laboratoryjnych.
- Brałam udział w organizacji zajęć „Ogrodoterapia dla pacjentów Oddziału Dziennego Psychiatrycznego Ogólnego Samodzielnego Publicznego Szpitala Klinicznego nr 1 we Wrocławiu.
- Napisałam dwa artykuły do polskiego czasopisma dla lekarzy: „Zastosowanie owoców i preparatów żurawiny w leczeniu zakażeń układu moczowo-płciowego (Cranberry as a natural remedy in urinary tract infections). Izabela Nawrot, Adam Matkowski. Zakażenia 2012 T.12 nr 4 s.99-100, 102-108.”

„Fitoterapia w zapaleniu zatok przynosowych (Phytotherapy in rhinosinusitis). Izabela Nawrot, Adam Matkowski. Zakażenia 2011 T.11 nr 5 s.111-112, 114-118”.

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

- W latach 2011-2014 odbyłam szkolenie specjalizacyjne z dziedziny - farmacja apteczna, a w 2015 roku, po złożeniu egzaminu uzyskałam tytuł specjalisty w specjalności farmacja apteczna.
- Od października 2021 roku jestem uczestnikiem podyplomowych studiów na Uniwersytecie Medycznym im. Piastów Śląskich we Wrocławiu „Niekomercyjne Badania Kliniczne - projektowanie, realizacja i zarządzanie”.
- 17.04.2021 r ukończyłam kurs dotyczący dobrej praktyki klinicznej i uzyskałam certyfikat ICH GOOD CLINICAL PRACTICE E6 (R2).
- Od 2021r. jestem koordynatorem prospektywnego, wieloośrodkowego, podwójnie zaślepionego, randomizowanego, kontrolowanego badania klinicznego obejmujące ośrodki z Polski i Niemiec oceniające skuteczność leczenia z wykorzystaniem preparatu Gelatamp® u pacjentów po ekstrakcji trzeciego zęba trzonowego. Projekt trwa, przewidywany termin zakończenia projektu 12.2021r.

Zaczerpnięta wiedza z powyższych projektów oraz udział w studiach podyplomowych stanowi dla mnie przygotowanie do prowadzenia badań klinicznych z zastosowaniem ekstraktów bądź związków z surowców farmakopealnych. Obecnie jestem w trakcie przygotowań do badania klinicznego na pacjentach periodontologicznych z zastosowaniem preparatu z inkorporowanym ekstraktem z rdestowca japońskiego.

Izabela Nawrot-Hadził
.....
(podpis wnioskodawcy)

Załącznik 3



UNIwersYTET MEDYCZNY
IM. PIASTÓW ŚLĄSKICH WE WROCLAWIU

Izabela Nawrot-Hadzik

Wykaz osiągnięć naukowych

Katedra Biologii i Biotechnologii Farmaceutycznej
Wydział Farmaceutyczny Uniwersytetu Medycznego
im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

Wrocław 2021

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

Informacje zawarte w poszczególnych punktach tego dokumentu powinny uwzględniać podział na okres przed uzyskaniem stopnia doktora oraz pomiędzy uzyskaniem stopnia doktora a uzyskaniem stopnia doktora habilitowanego.

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

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

Wszystkie artykuły z cyklu opublikowano po uzyskaniu stopnia doktora

Tytuł osiągnięcia naukowego

„Wielokierunkowa aktywność biologiczna ekstraktów i związków zawartych w kłączach *Reynoutria* spp. wskazująca na ich potencjał terapeutyczny.”

Wykaz opublikowanych artykułów stanowiących osiągnięcie naukowe

P1. **Izabela Nawrot-Hadzik** , Anna Choromańska, Renata Abel, Robert Preissner, Jolanta Saczko, Adam Matkowski*, Jakub Hadzik. Cytotoxic Effect of Vanicosides A and B from *Reynoutria sachalinensis* Against Melanotic and Amelanotic Melanoma Cell Lines and in silico Evaluation for Inhibition of BRAFV600E and MEK1. *Int J Mol Sci.* 2020, 21(13):4611.

Impact Factor: 5,923 Punkty MNiSW: 140

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na zdefiniowaniu celu badawczego, ustaleniu metod, technik i narzędzi badawczych, administrowaniu projektem badawczym, izolacji badanych związków, współudziale w zarządzaniu danymi, opracowaniu analizy statystycznej, napisaniu wszystkich części manuskryptu oraz jego edycji, opracowaniu piśmiennictwa, a także pozyskaniu funduszy: konkursowy grant badawczy dla młodych naukowców, dla Izabeli Nawrot-Hadzik, nr. STM.D030.20.009 na projekt pod tytułem

“Aktywność cytotoksyczna nowych substancji czynnych z kłączy rdestowca sachalińskiego przeciw komórkom nowotworowym”.

P2. Izabela Nawrot-Hadzik*, Mikołaj Żmudzinski, Adam Matkowski, Robert Preissner, Małgorzata Kęsik-Brodacka, Jakub Hadzik, Marcin Drag, Renata Abel. *Reynoutria Rhizomes as a Natural Source of SARS-CoV-2 Mpro Inhibitors-Molecular Docking and In Vitro Study. Pharmaceuticals (Basel).* 2021, 14(8):742.

Impact Factor: 5,863 Punkty MNiSW: 100

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na zdefiniowaniu celu badawczego, ustaleniu metod, technik i narzędzi badawczych, zebraniu zespołu badawczego, współudziale w wykonaniu doświadczenia poprzez izolacje badanych ekstraktów, frakcji oraz związków chemicznych, zarządzaniu danymi, opracowaniu analizy statystycznej, napisaniu manuskryptu, opracowaniu piśmiennictwa, a także jako autor korespondencyjny na złożeniu manuskryptu do czasopisma i kontaktu z redakcją czasopisma oraz z zespołem badawczym przy edycji manuskryptu. W trakcie badania nadzorowałam prace zespołu badawczego.

P3. Izabela Nawrot-Hadzik *, Adam Matkowski, Artur Pitulaj, Barbara Sterczała, Cyprian Olchowy, Anna Szewczyk, Anna Choromańska. *In vitro gingival wound healing activity of extracts from Reynoutria japonica Houtt. rhizomes. Pharmaceutics.* 2021, 13(11), 1764

Impact Factor: 6,321 Punkty MNiSW: 100

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na zdefiniowaniu problemu badawczego, ustaleniu metod, technik i narzędzi badawczych, administrowaniu projektem badawczym, udziale w wykonaniu doświadczenia poprzez otrzymanie badanych ekstraktów oraz przeprowadzenie badań fitochemicznych i analizy fitochemicznej HPLC/DAD/ESI-HR-QTOF-MS ilościowej i jakościowej, a także zarządzaniu danymi, napisaniu wszystkich części manuskryptu oraz jego edycji, opracowaniu piśmiennictwa, współudziale przy pozyskaniu funduszy, a także jako autor korespondencyjny na złożeniu manuskryptu do czasopisma i kontaktu z redakcją czasopisma oraz z zespołem badawczym przy edycji manuskryptu.

P4. **Izabela Nawrot-Hadzik**, Adam Matkowski*, Jakub Hadzik, Barbara Dobrowolska-Czopor, Cyprian Olchowy, Marzena Dominiak, Paweł Kubasiewicz-Ross. Proanthocyanidins and Flavan-3-Ols in the Prevention and Treatment of Periodontitis-Antibacterial Effects. *Nutrients*. 2021, 13(1):165.

Impact Factor: 5,717 Punkty MNiSW: 140

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na zdefiniowaniu celu badawczego, ustaleniu metod, technik i narzędzi badawczych, przeprowadzeniu systematycznego przeglądu piśmiennictwa zgodnie z wytycznymi PRISMA, analizie literatury, organizacji wyników badania, napisaniu manuskryptu, edycji manuskryptu.

P5. **Izabela Nawrot-Hadzik**, Adam Matkowski*, Paweł Kubasiewicz-Ross, Jakub Hadzik. Proanthocyanidins and Flavan-3-ols in the Prevention and Treatment of Periodontitis-Immunomodulatory Effects, Animal and Clinical Studies. *Nutrients*. 2021, 13(1):239.

Impact Factor: 5,717 Punkty MNiSW: 140

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na zdefiniowaniu celu badawczego, ustaleniu metod, technik i narzędzi badawczych, przeprowadzeniu systematycznego przeglądu piśmiennictwa zgodnie z wytycznymi PRISMA, analizie literatury, organizacji wyników badania, napisaniu manuskryptu, edycji manuskryptu.

P6. Arleta Dołowacka-Józwiak, Adam Matkowski*, **Izabela Nawrot-Hadzik***. Antiglycoxidative properties of extracts and fractions from Reynoutria rhizomes. *Nutrients* 2021, 13(11), 4066.

Impact Factor: 5,717 Punkty MNiSW: 140

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na współudziale przy definiowaniu celu badawczego, ustaleniu metod, technik i narzędzi badawczych, otrzymaniu ekstraktów i frakcji poddanych badaniom, a także współudziale przy pozostałych badaniach, przeprowadzeniu analizy statystycznej, administrowaniu projektem, pomocy przy pisaniu manuskryptu i jego edycji, , a także jako autor korespondencyjny na złożeniu manuskryptu do czasopisma i kontakcie z redakcją czasopisma oraz z zespołem badawczym przy edycji manuskryptu.

II. INFORMACJA O AKTYWNOŚCI NAUKOWEJ ALBO ARTYSTYCZNEJ

1. Wykaz opublikowanych monografii naukowych (z zaznaczeniem pozycji niewymienionych w pkt I.1).
2. Wykaz opublikowanych rozdziałów w monografiach naukowych.

Opublikowane przed uzyskaniu stopnia doktora

1. O zastosowaniu surowców zwierzęcych w Tradycyjnej Medycynie Chińskiej (Drugs of animal origin in Traditional Chinese Medicine). Adam Matkowski, Izabela Nawrot-Hadzik. W: Leki i choroby odzwierzęce. T.1 Wrocław 2016, Oficyna Wydawnicza Arboretum, s.301-314.

ISBN: 978-83-62563-54-8

Pkt. MNiSW/KBN: 5

2. Zawartość związków polifenolowych oraz aktywność przeciwutleniająca wybranych surowców roślinnych z rodziny różowatych z terenu Polski (Polyphenol content and antioxidant activity of selected Rosaceae herbs from Poland). Izabela Nawrot, Marta Szandruk, Alicja Nawrot, Magdalena Targońska, Jakub Hadzik, Adam Matkowski. W: Ziółolecznictwo, biokosmetyki i żywność funkcjonalna Krosno 2013. Państwowa Wyższa Szkoła Zawodowa im. Stanisława Pigonia, s.288-302, 21. Materiały naukowe z I Międzynarodowej Konferencji "Ziółolecznictwo, biokosmetyka i żywność funkcjonalna". Krosno, 18-19 kwietnia 2013 r.

ISBN: 978-83-64457-00-5.

Pkt. MNiSW/KBN: 4

3. Możliwości wykorzystania surowców garbikowych w kosmetyce i dermatologii (Potential of tannin drugs in cosmetics and dermatology). Alicja Nawrot, Izabela Nawrot, Adam Matkowski. W: Substancje pochodzenia roślinnego oraz ich zastosowanie w terapii naturalnej i kosmetyce Wrocław 2008, Wyższa Szkoła Fizjoterapii, s.9-13.

ISBN: 978-83-926553-4-3.

Pkt. MNiSW/KBN: 3

Opublikowane po uzyskaniu stopnia doktora

1. Caffeoylquinic acids. Dorota Woźniak, Izabela Nawrot-Hadzik, Weronika Kozłowska, Sylwester Ślusarczyk, Adam Matkowski. W: Handbook of dietary phytochemicals. Singapore 2021, Springer, s.1065-1104, DOI: 10.1007/978-981-15-4148-3_23

ISBN 978-981-15-4147-6

Pkt. MNiSW/KBN: 20

3. Informacja o członkostwie w redakcjach naukowych monografii.
4. Wykaz opublikowanych artykułów w czasopismach naukowych (z zaznaczeniem pozycji niewymienionych w pkt I.2).

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

Wszystkie artykuły z cyklu opublikowano po uzyskaniu stopnia doktora.

1. Izabela Nawrot-Hadzik, Anna Choromańska, Renata Abel, Robert Preissner, Jolanta Saczko, Adam Matkowski*, Jakub Hadzik. Cytotoxic Effect of Vanicosides A and B from *Reynoutria sachalinensis* Against Melanotic and Amelanotic Melanoma Cell Lines and in silico Evaluation for Inhibition of BRAFV600E and MEK1. *Int J Mol Sci.* 2020, 21(13):4611.

Impact Factor: 5,923 Punkty MNiSW: 140,00

DOI: 10.3390/ijms21134611

2. Izabela Nawrot-Hadzik*, Mikołaj Żmudzinski, Adam Matkowski, Robert Preissner, Małgorzata Kęsik-Brodacka, Jakub Hadzik, Marcin Drag, Renata Abel. *Reynoutria* Rhizomes as a Natural Source of SARS-CoV-2 Mpro Inhibitors-Molecular Docking and In Vitro Study. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2021, 14(8):742.

Impact Factor: 5,863 Punkty MNiSW: 100

DOI: 10.3390/ph14080742

3. Izabela Nawrot-Hadzik *, Adam Matkowski, Artur Pitułaj, Barbara Sterczała, Cyprian Olchowy, Anna Szewczyk, Anna Choromańska. In vitro gingival wound

healing activity of extracts from *Reynoutria japonica* Houtt. rhizomes. *Pharmaceutics*. 2021, 13(11), 1764

Impact Factor: 6,321 Punkty MNiSW: 100

DOI: 10.3390/pharmaceutics13111764

4. Izabela Nawrot-Hadzik, Adam Matkowski*, Jakub Hadzik, Barbara Dobrowolska-Czopor, Cyprian Olchowcy, Marzena Dominiak, Paweł Kubasiewicz-Ross. Proanthocyanidins and Flavan-3-Ols in the Prevention and Treatment of Periodontitis-Antibacterial Effects. *Nutrients*. 2021, 13(1):165.

Impact Factor: 5,717 Punkty MNiSW: 140

DOI: 10.3390/nu13010165

5. Izabela Nawrot-Hadzik, Adam Matkowski*, Paweł Kubasiewicz-Ross, Jakub Hadzik. Proanthocyanidins and Flavan-3-ols in the Prevention and Treatment of Periodontitis-Immunomodulatory Effects, Animal and Clinical Studies. *Nutrients*. 2021, 13(1):239.

Impact Factor: 5,717 Punkty MNiSW: 140

DOI: 10.3390/nu13010239

6. Arleta Dołowacka-Józwiak, Adam Matkowski*, Izabela Nawrot-Hadzik*. Antglycoxidative properties of extracts and fractions from *Reynoutria* rhizomes. *Nutrients* 2021, 13(11), 4066.

Impact Factor: 5,717 Punkty MNiSW: 140

DOI: 10.3390/nu13114066

Pozostałe artykuły, niewymienione w pkt I.2

Artykuły opublikowane przed uzyskaniem stopnia doktora

1. Phytochemical diversity in rhizomes of three *Reynoutria* species and their antioxidant activity correlations elucidated by LC-ESI-MS/MS analysis. Izabela Nawrot-Hadzik, Sylwester Ślusarczyk, Sebastian Granica, Jakub Hadzik, Adam Matkowski. *Molecules* 2019, 24(6), art.1136.

Impact Factor: 3,267 Punkty MNiSW: 100

DOI: 10.3390/molecules24061136

2. Chemical composition of East Asian invasive knotweeds, their cytotoxicity and antimicrobial efficacy against cariogenic pathogens: an in-vitro study. Izabela Nawrot-Hadzik, Jakub Hadzik, Małgorzata Fleischer, Anna Choromańska, Barbara Sterczała, Paweł Kubasiewicz-Ross, Jolanta Saczko, Małgorzata Gałczyńska-Rusin, Tomasz Gedrange, Adam Matkowski. *Med.Sci.Monit.* 2019, 25, 3279-3287.

Impact Factor: 1,918 Punkty MNiSW: 70

DOI: 10.12659/MSM.913855

3. Isolation and determination of phenolic glycosides and anthraquinones from rhizomes of various *Reynoutria* species. Izabela Nawrot-Hadzik, Sebastian Granica, Krzysztof Domaradzki, Łukasz Pecio, Adam Matkowski. *Planta Med.* 2018, 84(15), 1118-1126.

Impact Factor: 2,746 Punkty MNiSW: 25

DOI: 10.1055/a-0605-3857

4. Fractal dimension analysis a supplementary mathematical method for bone defect regeneration measurement. Kamil Jurczyszyn, Paweł Kubasiewicz-Ross, Izabela Nawrot-Hadzik, Tomasz Gedrange, Marzena Dominiak, Jakub Hadzik. *Ann.Anat.* 2018, 219, 83-88.

Impact Factor: 2,241 Punkty MNiSW: 30

DOI: 10.1016/j.aanat.2018.06.003

5. Inhibition of glycation-induced cytotoxicity, protein glycation, and activity of proteolytic enzymes by extract from *Perovskia atriplicifolia* roots. Mehran Miroliaei, Akram Aminjafari, Sylwester Ślusarczyk, Izabela Nawrot-Hadzik, Mehdi Rahimmalek, Adam Matkowski. *Pharmacogn.Mag.* 2017, 13(51), S676-S683

Impact Factor: 1,525 Punkty MNiSW: 20

DOI: 10.4103/pm.pm_559_16

6. Analysis of antioxidant polyphenols in loquat leaves using HPLC-based activity profiling. Izabela Nawrot-Hadzik, Sebastian Granica, Renata Abel, Hanna Czapor-Irzabek, Adam Matkowski. *Nat.Prod.Commun.* 2017, 12(2), 163-166.

Impact Factor: 0,809 Punkty MNiSW: 20

7. Tannins from *Sanguisorba officinalis* affect in vitro rumen methane production and fermentation. A. Cieślak, P. Zmora, Adam Matkowski, Izabela Nawrot- Hadzik, E. Pers-Kamczyc, M. El-Sherbiny, M. Bryszak, M. Szumacher-Strabel. *J.Anim.Plant Sci.* 2016, 26(1), 54-62.

Impact Factor: 0,381 Punkty MNiSW: 20

8. A silver carp skin derived collagen in bone defect treatment - a histological study in a rat model. Jakub Hadzik, Paweł Kubasiewicz-Ross, Christiane Kunert-Keil, Kamil Jurczyszyn, Izabela Nawrot- Hadzik, Marzena Dominiak, Tomasz Gedrange. *Ann.Anat.* 2016, 208, 123-128.

Impact Factor: 1,864 Punkty MNiSW: 30

DOI: 10.1016/j.aanat.2016.07.009

9. Chinese medicinal herbs as source of antioxidant compounds - where tradition meets the future. Adam Matkowski, Weronika Jamiołkowska- Kozłowska, Izabela Nawrot. *Curr.Med.Chem.* 2013, 20(8), 984-1004.

Impact Factor: 3,715 Punkty MNiSW: 40

DOI: 10.2174/0929867311320080003

10. Zastosowanie owoców i preparatów żurawiny w leczeniu zakażeń układu moczowo-płciowego (Cranberry as a natural remedy in urinary tract infections). Izabela Nawrot, Adam Matkowski. *Zakażenia* 2012, 12(4), 99-108.

Punkty MNiSW: 4

11. Fitoterapia w zapaleniu zatok przynosowych (Phytotherapy in rhinosinusitis). Izabela Nawrot, Adam Matkowski. *Zakażenia* 2011, 11(5), 111-118.

Punkty MNiSW: 6

Artykuły opublikowane po uzyskaniu stopnia doktora (bez artykułów włączonych do cyklu)

1. Short (6 mm) and regular dental implants in the posterior maxilla - 7-years follow-up study. Jakub Hadzik, Paweł Kubasiewicz-Ross, Izabela Nawrot-Hadzik, Tomasz Gedrange, Artur Pitułaj, Marzena Dominiak. J.Clin.Med. 2021, 10(5) art.940.

Impact Factor: 4,241 Punkty MNiSW: 140

DOI: 10.3390/jcm10050940

2. Phenolic compounds of *Reynoutria* sp. as modulators of oral cavity lactoperoxidase system. Marcin Magacz, Maria Oszejca, Izabela Nawrot-Hadzik, Ryszard Drożdż, Anna Jurczak, Jakub Hadzik, Aleksander Smakosz, Wirginia Krzyściak. Antioxidants 2021, 10(5) art.676.

Impact Factor: 6,312 Punkty MNiSW: 100

DOI: 10.3390/antiox10050676

3. Evaluation of the three methods of bacterial decontamination on implants with three different surfaces. Paweł Kubasiewicz-Ross, Małgorzata Fleischer, Artur Pitułaj, Jakub Hadzik, Izabela Nawrot-Hadzik, Olga Bortkiewicz, Marzena Dominiak, Kamil Jurczyszyn. Adv.Clin.Exp.Med. 2020, 29(2), 177-182.

Impact Factor: 1,727 Punkty MNiSW: 40

DOI: 10.17219/acem/112606

4. Antimicrobial efficacy of different decontamination methods as tested on dental implants with various types of surfaces. Paweł Kubasiewicz-Ross, Jakub Hadzik, Tomasz Gedrange, Marzena Dominiak, Kamil Jurczyszyn, Artur Pitułaj, Izabela Nawrot-Hadzik, Olga Bortkiewicz, Małgorzata Fleischer. Med.Sci.Monit. 2020, 26, art.e920513.

Impact Factor: 2,649 Punkty MNiSW: 70

DOI: 10.12659/MSM.920513

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

Wystąpienia na krajowych lub międzynarodowych konferencjach naukowych przed uzyskaniem stopnia doktora

1. Katarzyna Kurc, Izabela Nawrot-Hadzik, Sebastian Granica, Adam Matkowski. In-vitro biological activities of various species of Agrimony and its phytochemical profile. The 22th International Congress - Phytopharm 2018. Horgen, Switzerland, 25-27 June 2018. Rev.Clin.Pharmacol.Drug Ther. 2018 (16) suppl.2 s.62.

2. Izabela Nawrot-Hadzik, S. Granica, Renata Abel, Adam Matkowski. Phytochemical diversity of invasive Fallopia species and their bioactivity correlations elucidated by LCMS based targeted metabolomics. 11th International Symposium on Chromatography of Natural Products. Lublin (Poland), June 4th-7th, 2018. Chair and Department of Pharmacognosy with Medicinal Plant Unit of Medical University of Lublin, s.140 poz.P-76, 978-83-923841-9-9.

3. Izabela Nawrot-Hadzik, Anna Choromańska, Małgorzata Fleischer, Adam Matkowski, Jakub Hadzik. Plant extracts from giant knotweeds as an anticariogenic agent. 106th FDI World Dental Congress. Buenos Aires (Argentina), 5-8 September 2018. Int.Dent.J. 2018 Vol.68 suppl.2 s.134 poz.P215, DOI: 10.1111/idj.12444

4. Jakub Hadzik, Paweł Kubasiewicz-Ross, Marzena Dominiak, Adam Matkowski, Izabela Nawrot-Hadzik. Use of natural agent from Giant knoweeds for supplementary treatment of peri-implantitis - in vitro study. 27th Annual Scientific Meeting of the European Association for Osseointegration. Vienna, 11-13 October 2018. Clin.Oral Implant.Res. 2018 Vol.29 suppl.17 s.301 poz.11928, DOI: 10.1111/clr.186_13358

5. Jakub Hadzik, Kamil Jurczyszyn, Paweł Kubasiewicz-Ross, Przemysław Papiór, Izabela Nawrot-Hadzik, Marzena Dominiak. Fractal dimension analysis - supplementary mathematical method for bone defect regeneration measurement. 105th FDI Annual World Dental Congress. Madrid (Spain), 29 August - 1 September 2017. Int.Dent.J. 2017 Vol.67 suppl.1 s.108 poz.P152
6. Jakub Hadzik, Paweł Kubasiewicz-Ross, Kamil Jurczyszyn, Anna Smulczyńska-Demel, Izabela Nawrot-Hadzik, Marzena Dominiak, Tomasz Gedrange. A silver carp skin derived collagen in the bone defect treatment - a histological study in a rat model. 104th FDI Annual World Dental Congress. Poznań (Poland), 7-10 September 2016. Int.Dent.J. 2016 Vol.66 suppl.1 s.95 poz.P137.
7. Izabela Nawrot- Hadzik, Marta Szandruk, Anna Kazana, Sylwester Ślusarczyk, Adam Matkowski. Antioxidant properties of the *Sanguisorbae herba* and *Sanguisorbae radix* extracts. The 12th National Symposium with International Participation "Medicina plants - present and perspectives". Piatra Neamt, Romania, September 6-9, 2016. Piatra Neamt 2016, NIRDBS/"Stejarul" Biological Research Centre, s.106-107 poz.PP24, bibliogr. 9 poz.
8. Katarzyna Kurc, Adam Matkowski, Izabela Nawrot-Hadzik. In vitro antioxidant activity of herb extracts from various species of agrimony (*Agrimonia sp.*). 2nd International Young Scientists Symposium "Plants in pharmacy and nutrition". Wrocław, 15-17 September 2016. Wrocław Medical University, s.109 poz.PS-53, 978-83-7055-591-7.
9. Izabela Nawrot-Hadzik, Jakub Hadzik, Marzena Dominiak, Krzysztof Gołąb, Jakub Gburek, Adam Matkowski. Anti-glycation and antioxidant properties of polyphenolenriched fractions from Giant knotweeds (*Reynoutria sp.*). International Symposium on Phytochemicals in Medicine and Food (ISPMF). Shanghai (China), 26-29 June 2015. Nutr.Med. 2015 Vol.3 suppl.1 s.36 poz.SL2. **Wystąpienie ustne.**
10. Jakub Hadzik, Dorota Mierzwa, Izabela Nawrot-Hadzik Botulinum toxin administration in treatment of temporomandibular disorders. 1st International Congress of Cosmetology. Białystok, 21-22.06.2015.

11. Jakub Hadzik, Dorota Mierzwa, Izabela Nawrot- Hadzik. Clinical management of the pigmented skin lesion. W: 1st International Congress of Cosmetology. Białystok, 21-22.06.2015.
12. Izabela Nawrot-Hadzik, Jakub Hadzik, Arleta Dołowacka, Anna Kazan, Adam Matkowski. Comparison of polyphenol contence and antioxidant activity of *Sanguisorba officinalis* rhizome originating from China and Poland. International Symposium on Phytochemicals in Medicine and Food (ISPMF). Shanghai (China), 26-29 June 2015. Nutr.Med. 2015 Vol.3 suppl.1 s.174 poz.P131.
13. Arleta Dołowacka, Izabela Nawrot-Hadzik. Czy rośliny z rodziny Reynoutria sp. wykazują aktywność antyglukacyjną? IX Konferencja Naukowo-Szkoleniowa Doktorantów KND "BIOMED". Miłków, 13-15 listopada 2015 r.
14. Izabela Nawrot-Hadzik, Jakub Hadzik. Method of obtaining tannins for a medical, dental and cosmetic use. 1st International Congress of Cosmetology. Białystok, 21-22.06.2015.
15. Arleta Dołowacka, Kinga Gostomska, Izabela Nawrot-Hadzik. Natural therapies for type 2 diabetes mellitus. EMBO Young Scientists Forum 2015. Warsaw, Poland, 2-3 July 2015.
16. Adam Matkowski, Anna Jezierska-Domaradzka, Izabela Nawrot, Krzysztof Domaradzki, Krzysztof Gołąb, Arleta Dołowacka, Jakub Gburek, Sylwester Ślusarczyk, Dorota Woźniak. Noxious but useful - invasive plants as source of bioactive compounds. The case of Fallopija and Solidago. 4th International Conference and Workshop "Plant - the source of research material". Lublin, 20-23.09.2015. Lublin 2015, Wydawnictwo Polihymnia, s.60 poz.L-12, 978-83-7847-289-6.
17. Izabela Nawrot-Hadzik, Magdalena Targońska, Jakub Hadzik. Tannin enriched fractions from Rosaceae as a promising Anti-Aging factor. 1st International Congress of Cosmetology. Białystok, 21-22.06.2015.

18. Izabela Nawrot-Hadzik, Arleta Dołowacka, Jakub Hadzik. Use of tannin rich plants for a supporting treatment of periodontal diseases. EMBO Young Scientists Forum 2015. Warsaw, Poland, 2-3 July 2015.
19. Izabela Nawrot, Adam Matkowski, A. Kazana. Antioxidant activities of acetone extract from *Sanguisorba officinalis* and its fractions. The International Young Scientists Symposium "Plants in pharmacy & nutrition 2014". Wrocław, 30th May 2014, Wrocław Medical University, s.91 poz.PS-43, 978-83-7055-590-0.
20. Izabela Nawrot, Adam Matkowski, A. Wabik, Jakub Hadzik. Antioxidant activity and polyphenol content of the *Polygoni multiflori caulis* and *radix*. The International Young Scientists Symposium "Plants in pharmacy & nutrition 2014". Wrocław, 30th May 2014, Wrocław Medical University, s.93 poz.PS-45, 978-83-7055-590-0.
21. Izabela Nawrot, Adam Matkowski, K. Kurz, Jakub Hadzik, K. Domaradzki. Antioxidant activity of polyphenols from *Polygoni cuspidati rhizoma*. 9th International Symposium on Chromatography of Natural Products "The application of analytical methods for the development of natural products". Lublin (Poland), May 26-29, 2014. Lublin 2014, Chair and Department of Pharmacognosy with Medicinal Plant Unit of Medical University of Lublin, s.147 poz.P-76, bibliogr. 2 poz, 978-83-923841-5-1.
22. Izabela Nawrot, Adam Matkowski, Katarzyna Kurc, Jakub Hadzik. Correlation between antioxidant activity of extract from *Sanguisorba officinalis* and polyphenol content. The International Young Scientists Symposium "Plants in pharmacy & nutrition 2014". Wrocław, 30th May 2014, Wrocław Medical University, s.92 poz.PS-44, 978-83-7055-590-0.
23. Izabela Nawrot, P. Sokołowski, Sylwester Ślusarczyk, J. Topolski, M. Kucharski, Anna Jezierska- Domaradzka, K. Domaradzki, Adam Matkowski, Dorota Woźniak. Anthraquinones in the invasive giant knotweeds (*Fallopia sp.*-Polygonaceae) from Poland. 11th International Ethnobotany Symposio. Antalya (Turkey), November 2-5, 2013. Emir.J.Food Agric. 2013 Vol.25 suppl. s.48-49 poz.PP-78

24. Izabela Nawrot, Piotr Sokołowski, Jakub Topolski, Sylwester Ślusarczyk, Mariusz Kucharski, Jakub Hadzik, Adam Matkowski. Anthraquinones in the invasive species of *Fallopia*. 3rd International Conference and Workshop "Plant - the source of research material". Lublin, Poland, 16th-18th October 2013 Lublin 2013, Wydawnictwo Polihymnia Sp. z o.o, s.173 poz.P-93, 978-83-7847-119-6.
25. Izabela Nawrot, P. Sokołowski, Sylwester Ślusarczyk, J. Topolski, M. Kucharski, Anna Jezierska-Domaradzka, K. Domaradzki, Adam Matkowski. Antrachinony w inwazyjnych gatunkach rodzaju *Fallopia*. III Krajowa Konferencja "Naturalne substancje roślinne aspekty strukturalne i aplikacyjne". Puławy, 4-6 września 2013 r. Materiały konferencyjne Puławy 2013, Instytut Uprawy Nawożenia i Gleboznawstwa Państwowy Instytut Badawczy w Puławach, s.258, 978-83-7562-140-2.
26. Sylwester Ślusarczyk, Paweł Zieliński, Michał Świerczyński, Izabela Nawrot, Adam Matkowski, Dorota Woźniak. Docks as source of antioxidants-polyphenol content and antioxidant activity of roots from three wild *Rumex sp.* 11th International Ethnobotany Symposio. Antalya (Turkey), November 2-5, 2013. Emir.J.Food Agric. 2013 Vol.25 suppl. s.72 poz.PP-144.
27. Izabela Nawrot, Justyna Zieman, Beata Żbikowska, Adam Matkowski. Isolation and antioxidant activity of betalains from *Beta vulgaris* root and *Phytolacca americana* fruits. 3rd International Conference and Workshop "Plant - the source of research material". Lublin, Poland, 16th-18th October 2013 Lublin 2013, Wydawnictwo Polihymnia Sp. z o.o, s.174 poz.P-94, 978-83-7847-119-6.
28. Izabela Nawrot, Anna Jezierska-Domaradzka, Alicja Nawrot, Sylwester Ślusarczyk, Adam Matkowski. Allelopathic and antioxidant properties of tannin fractions from two TCM herbs - *Polygoni cuspidati rhizoma* and *Sanguisorbae radix*. 2nd International Conference and Workshop "Plant - the source of research material". Lublin, 18-20.10.2012. Lublin 2012, Wydaw. Polihymnia Sp. z o.o, s.260 poz.P-156, 978-83-7847-034-2.
29. Izabela Nawrot, Paweł Zmora, Małgorzata Szumacher-Strabel, Alicja Nawrot, Sylwester Ślusarczyk, Emilia Pers-Kamczyc, Adam Cieślak, Adam Matkowski. The

effect of gallotannin-enriched fraction from *Sanguisorba officinalis* on in vitro methanogenesis in rumen fluid. 10th International Symposium on Pharmaceutical Sciences (ISOPS-10). Ankara, Turkey, June 26-29, 2012. Ankara 2012, Ankara University Faculty of Pharmacy, s.405 poz.P-328, 978-605-136-061-4.

30. Izabela Nawrot, P. Zmora, M. Szumacher-Strabel, Adam Matkowski, A. Nawrot, Sylwester Ślusarczyk, E. Pers-Kamczyc, A. Cieślak. Would *Sanguisorbae radix* protect the world from greenhouse effect? The effect of gallotannin-enriched fraction on in vitro methanogenesis in rumen fluid. 8th International Symposium on Chromatography of Natural Products "The application of analytical methods for the development of natural products". Lublin (Poland), May 17-20, 2012.

31. Alicja Nawrot, Izabela Nawrot, Adam Matkowski. Możliwości wykorzystania surowców garbnikowych w kosmetologii. Międzyuczelniana Naukowa Konferencja Studencka "Związki pochodzenia roślinnego oraz ich zastosowanie w terapiach naturalnych". Wrocław, 12 stycznia 2008 r, poz.R-2.

8. Informacja o udziale w komitetach organizacyjnych i naukowych konferencji krajowych lub międzynarodowych, z podaniem pełnionej funkcji.

Przed uzyskaniu stopnia doktora

Członek komitetu organizacyjnego i naukowego międzynarodowej konferencji: „Plants in Pharmacy & Nutrition 2014” The international Young Scientists Symposium. Wrocław, 30 maja 2014.

9. Informacja o uczestnictwie w pracach zespołów badawczych realizujących projekty finansowane w drodze konkursów krajowych lub zagranicznych, z podziałem na projekty zrealizowane i będące w toku realizacji, oraz z uwzględnieniem informacji o pełnionej funkcji w ramach prac zespołów.

Przed uzyskaniem stopnia doktora

07.2013-07.2016. **Kierownik projektu** „Rola związków polifenolowych w aktywności antyoksydacyjnej i przeciwzapalnej in vitro garbnikowych surowców leczniczych pochodzenia chińskiego” Projekt Preludium NCN 2012/07/N/NZ7/02420. Projekt zrealizowany

06.2012-06.2015. **Wykonawca projektu** „Ograniczanie występowania roślin inwazyjnych z rodzaju *Solidago* i *Reynoutria* z wykorzystaniem biomasy do pozyskiwania biologicznie czynnych metabolitów” Projekt NCN w ramach konkursu OPUS 2011/03/B/NZ9/04763. Projekt zrealizowany

Po uzyskaniu stopnia doktora

Wykonawca projektu w nowo przyznanej grantie OPUS+LAP (Nr rejestracyjny: 2020/39/I/NZ7/01515) we współpracy z Freie Universität Berlin „Regulacja synergistycznej toksyczności roślinnych saponin triterpenowych i białek inaktywujących rybosom,, W ramach udziału w projekcie przeprowadzę analizę fitochemiczną bogatych w saponiny gatunków roślin- *Gypsophila elegans* oraz *Agrostemma githago*. Rozpoczęcie badań w styczniu 2022 r.

04.05.2021-30.09.2021 **Członek zespołu** po stronie Lidera projektu (Stomatologiczne Centrum Transferu Technologii Sp. z o.o.) Badanie w ramach projektu badawczo - rozwojowego finansowanego ze środków NCBR, POIR.04.01.01-00-0006/19 pt: „Opracowanie metody pozyskiwania i izolacji mezenchymatycznych komórek zrębu (MSCs) z zębów na potrzeby regeneracji ubytków kostnych w stomatologii. Do moich zadań należało wsparcie naukowe w zakresie m.in.: opracowania wyników badań oraz bieżących ekspertyz dot, metodologii naukowej. Projekt zrealizowany.

01.01.2020-31.12.2020 **kierownik** projektu badawczego dla młodych naukowców „Aktywność cytotoksyczna nowych substancji czynnych z kłączy rdestowca sachalińskiego przeciw komórkom nowotworowym” konkursowy grant badawczy dla młodych naukowców przyznany przez Wrocławski Uniwersytet Medyczny, nr STM.D030.20.009. Projekt zrealizowany

01.01.2020-31.12.2020 **członek zespołu badawczego** projektu dla młodych naukowców „Wpływ wyciągów z roślin leczniczych z rodzaju *Reynoutria* na funkcje ludzkich fibroblastów jamy ustnej” konkursowy grant badawczy dla młodych naukowców przyznany przez Wrocławski Uniwersytet Medyczny, nr STM.B040.20.076. Projekt zrealizowany

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

Przed uzyskaniu stopnia doktora

Członek Rady Doktorantów Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu w kadencji 2012/2013

11. Informacja o odbytych stażach w instytucjach naukowych lub artystycznych, w tym zagranicznych, z podaniem miejsca, terminu, czasu trwania stażu i jego charakteru.

Po uzyskaniu stopnia doktora

- Od 2019 do chwili obecnej w ramach współpracy międzynarodowej odbyłam łącznie 2 miesięczny staż w Structural Bioinformatics Group, Institute for Physiology, Charité–University Medicine Berlin, w Niemczech w Berlinie. W ramach stażu pracowałam w zespole naukowym przy badaniu wyizolowanych przeze mnie związków. Efektem współpracy są dwie publikacje naukowe:

1. Izabela Nawrot-Hadzik, Anna Choromańska, Renata Abel, Robert Preissner, Jolanta Saczko, Adam Matkowski*, Jakub Hadzik. Cytotoxic Effect of Vanicosides A and B from *Reynoutria sachalinensis* Against Melanotic and Amelanotic Melanoma Cell Lines and in silico Evaluation for Inhibition of BRAFV600E and MEK1. *Int J Mol Sci.* 2020 Jun 29;21(13):4611. DOI: 10.3390/ijms21134611
2. Izabela Nawrot-Hadzik*, Mikołaj Żmudzinski, Adam Matkowski, Robert Preissner, Małgorzata Kęsik-Brodacka, Jakub Hadzik, Marcin Drag, Renata Abel. *Reynoutria Rhizomes as a Natural Source of SARS-CoV-2 Mpro Inhibitors-Molecular Docking*

and In Vitro Study. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2021 Jul 29;14(8):742. DOI: 10.3390/ph14080742.

- 04.05.2021- 31.08.2021 Staż w Stomatologicznym Centrum Transferu Technologii Sp. z o.o. (w skrócie SCTT). W ramach stażu pracowałam z zespołem naukowo-klinicznym w ramach następujących badań:

a) Prospektywne, wielośrodkowe, podwójnie zaślepienie, randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne obejmujące ośrodki z Polski i Niemiec oceniające działanie i bezpieczeństwo preparatu Gelatamp® u pacjentów po ekstrakcji trzeciego zęba trzonowego.

b) Badanie w ramach projektu badawczo - rozwojowego finansowanego ze środków NCBR, POIR.04.01.01-00-0006/19 pt.: „Opracowanie metody pozyskiwania i izolacji mezenchymatycznych komórek zrębu (MSCs) z zębów na potrzeby regeneracji ubytków kostnych w stomatologii.”. Projekt ma na celu stworzenie produktu medycznego terapii zaawansowanej (ATMP) z komórek miazgi zębów pozyskanych od pacjentów.

Przed uzyskaniu stopnia doktora

- 14.09.2015-28.09.2015 r. Staż w Katedrze Farmakognozji i Molekularnych Podstaw Fitoterapii na Wydziale Farmaceutycznym Uniwersytetu Medycznego w Warszawie w zakresie technik izolacji związków chemicznych z materiału roślinnego oraz analizy fitochemicznej z wykorzystaniem metody wysokosprawnej chromatografii cieczowej z detektorem diodowym i masowym (HPLC-DAD-MS). Rozpoczęta w tamtym okresie współpraca z Panią Izabelą Nawrot-Hadzik zaowocowała opublikowaniem wyników wspólnych badań w czasopiśmie o zasięgu międzynarodowym:

a) Nawrot-Hadzik I., Granica S., Domaradzki K., Pecio Ł., Matkowski A. Isolation and Determination of Phenolic Glycosides and Anthraquinones from Rhizomes of Various Reynoutria Species. *Planta Med.* 2018, 84, 1118-1126.

b) Nawrot-Hadzik I., Ślusarczyk S., Granica S., Hadzik J., Matkowski A. Phytochemical Diversity in Rhizomes of Three Reynoutria Species and their Antioxidant Activity Correlations Elucidated by LC-ESI-MS/MS Analysis. *Molecules.* 2019 Mar 21;24(6).

c) Nawrot-Hadzik I, Granica S, Abel R, Czapor-Irzabek H, Matkowski A. Analysis of Antioxidant Polyphenols in Loquat Leaves using HPLC-based Activity Profiling. Nat Prod Commun. 2017 Feb;12(2):163-166.

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

Po uzyskaniu stopnia doktora

Od października 2021 jestem członkiem rady redakcyjnej (ang. Editorial Board) czasopisma o zasięgu międzynarodowym- Phytochemistry Letters.

13. Informacja o recenzowanych pracach naukowych lub artystycznych, w szczególności publikowanych w czasopismach międzynarodowych.

Po uzyskaniu stopnia doktora

Od listopada 2019 roku występowałam w roli recenzenta 10 prac naukowych złożonych do publikacji w czasopismach o zasięgu międzynarodowym: Acta Biologica Cracoviensia Series Botanica (1), Acta Chromatographica (1), Planta Medica (1), Antioxidants (1), Cancers (1), Nutrients (2), Antibiotics (1), Molecules (1), Plants (1)

14. Informacja o uczestnictwie w programach europejskich lub innych programach międzynarodowych.
15. Informacja o udziale w zespołach badawczych, realizujących projekty inne niż określone w pkt. II.9.

Po uzyskaniu stopnia doktora

Od 2021r. **Koordynator** prospektywnego, wielośrodkowego, podwójnie zaślepionego, randomizowanego, kontrolowanego badania klinicznego obejmujące ośrodki z Polski i Niemiec oceniające skuteczność leczenia z wykorzystaniem preparatu

Gelatamp® u pacjentów po ekstrakcji trzeciego zęba trzonowego. Projekt trawa, przewidywany termin zakończenia projektu 12.2021r.

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

III. INFORMACJA O WSPÓŁPRACY Z OTOCZENIEM SPOŁECZNYM I GOSPODARCZYM

1. Wykaz dorobku technologicznego.
2. Informacja o współpracy z sektorem gospodarczym.
3. Uzyskane prawa własności przemysłowej, w tym uzyskane patenty, krajowe lub międzynarodowe.

Po uzyskaniu stopnia doktora

Jestem współtwórcą projektów wynalazczych dotyczących zastosowania wyizolowanych przeze mnie wanikozydów, zgłoszonych do urzędów patentowych w kraju i za granicą, odpowiednio numery zgłoszenia-P.434495 oraz PCT/PL2021/050049.

4. Informacja o wdrożonych technologiach.
5. Informacja o wykonanych ekspertyzach lub innych opracowaniach wykonanych na zamówienie instytucji publicznych lub przedsiębiorców.
6. Informacja o udziale w zespołach eksperckich lub konkursowych.
7. Informacja o projektach artystycznych realizowanych ze środowiskami pozaartystycznymi.

IV. INFORMACJE NAUKOMETRYCZNE

1. Informacja o punktacji Impact Factor (w dziedzinach i dyscyplinach, w których parametr ten jest powszechnie używany jako wskaźnik naukometryczny).

Impact Factor: 68,653

2. Informacja o liczbie cytowań publikacji wnioskodawcy, z oddzielnym uwzględnieniem autocytowań.

Ogółem: 157; bez autocytowań: 140

(według Web of Science Core Collection z dnia 17.11.2021 r.)

3. Informacja o indeksie Hirscha.

h-index = 7

(według Web of Science Core Collection z dnia 17.11.2021 r.)

4. Informacja o liczbie punktów MNiSW/MEiN.

1507

Irabela Nawrot-Haszick
.....
(podpis wnioskodawcy)