



## INSTYTUT PSYCHIATRII I NEUROLOGII

ul. Sobieskiego 9, 02-957 Warszawa  
tel. centr. (22) 45 82 800, fax (22) 651 93 01  
www.ipin.edu.pl



---

Warszawa, 9.03.2023

Prof. dr hab. n. med. Halina Sienkiewicz-Jarosz

I Klinika Neurologiczna

Instytut Psychiatrii i Neurologii

Ul. Sobieskiego 9,

02-957 Warszawa

### OPINIA

O dorobku naukowym, dydaktycznym i organizacyjnym Pana doktora nauk  
biologicznych w zakresie biologii

Mirosława Zagaji w związku z wszczęciem postępowania o nadanie stopnia  
naukowego doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu

Warszawa, 2023 r.

### **Recenzję przygotowałam w oparciu o przesłane mi dokumenty:**

1. Dane wnioskodawcy
2. Autoreferat w języku polskim
3. Dyplom uzyskania stopnia naukowego doktora nauk medycznych
4. Wykaz osiągnięć naukowych
5. Analiza bibliograficzna
6. Publikacje wchodzące w skład cyklu
7. Oświadczenia współautorów.

### **Dane osobowe i przebieg pracy zawodowej**

Pan doktor Mirosław Zagaja w 2006r. uzyskał tytuł magistra biologii na Wydziale Biologii i Nauk o Ziemi Uniwersytetu Marii Curie-Skłodowskiej w Lublinie, na podstawie pracy magisterskiej zatytułowanej „Kusakowate (Coleoptera; Staphylinidae) gniazd mrówek okolic Leżajska”. W 2007r. uzyskał tytuł magistra biotechnologii na Uniwersytecie Marii Curie-Skłodowskiej w Lublinie na Wydziale Biologii i Nauk o Ziemi na podstawie pracy magisterskiej: „Odporność przeciwwzakaźna typu lizozymu przeciwko *Mycobacterium smegmatis* w jelicie środkowym i płynie jamy ciała”. Tytuł doktora nauk biologicznych w dyscyplinie biologia uzyskał na tym samym uniwersytecie, na Wydziale Biologii i Nauk o Ziemi na podstawie rozprawy doktorskiej: „Morfologia stadiów rozwojowych, biologia oraz wybrane aspekty genetyki populacyjnej myrmekofilnego gatunku *Thiasophila angulata* (Erichson, 1837) (Coleoptera; Staphylinidae)”.

Praca zawodowa Pana doktora Mirosława Zagaji była początkowo związana z Zakładem Zoologii Wydziału Biologii i Nauk o Ziemi Uniwersytetu Marii Curie-Skłodowskiej w Lublinie, gdzie pracował w latach 2007-2011. Dalsze losy zawodowe związał z Samodzielną Pracownią Analiz Izobograficznych w Instytucie Medycyny Wsi w Lublinie, gdzie pracował początkowo jako asystent (w latach 2012-2016), a od 2016r. jako adiunkt.

### **Dorobek naukowy**

Dotychczasowy dorobek naukowy dr n. biol. Mirosława Zagaji na podstawie analizy bibliograficznej przygotowanej przez Bibliotekę Główną Uniwersytetu Medycznego w Lublinie (stan na 27.04.2022) obejmuje 56 publikacji. Sumaryczny impact factor wszystkich opublikowanych prac wynosi 139,938, a suma punktów MNiE (dawniej MNiSW/KBN) wynosi 3255,0.

Liczba cytowań prac (bez autocytowań) według bazy Scopus wynosi 415 (304 bez autocytowań), a według bazy Web of Science Core Collection: 401 (289 bez autocytowań).

Indeks Hirscha według Web of Science Core Collection wynosi 12, a według bazy Scopus – 13.

Habilitant uczestniczył w 14 projektach badawczych, w tym w 4 jako kierownik projektu i w 10 jako wykonawca.

### **Ocena osiągnięcia naukowego będącego podstawą rozprawy habilitacyjnej**

Jako osiągnięcie naukowe zgodnie z art. 16 ust. 2 ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. 2016 r. poz. 882 ze zm. w Dz. U. z 2016 r. poz. 1311.) kandydat przedstawił cykl publikacji pt. „Wpływ wybranych kumaryn na ochronne działanie leków przeciwpadaczkowych w doświadczalnych modelach padaczki” składający się z cyklu 5 publikacji opublikowanych w czasopismach z Listy Filadelfijskiej o łącznym IF= 15,311; oraz 285 pkt MNiSW. We wszystkich publikacjach habilitant jest pierwszym autorem, a w trzech także autorem korespondencyjnym. Ponadto, w przedstawionych dokumentach znalazło się potwierdzenie zgody od wszystkich współautorów prac na wykorzystanie ich celem stworzenia przedstawionej do recenzji rozprawy habilitacyjnej.

### **Spis publikacji wchodzących w skład cyklu habilitacyjnego:**

1) Zagaja M, Pyrka D, Skalicka-Wozniak K, Głowniak K, Florek-Luszczki M, Glensk M, Luszczki JJ. Effect of xanthotoxin (8-methoxypsoralen) on the anticonvulsant activity of classical antiepileptic drugs against maximal electroshock-induced seizures in mice. *Fitoterapia*, 2015, 105, 1–6.

[IF: 2,408; MNiSW: 25]

Wkład habilitanta w powstanie tej pracy polegał: na opracowaniu koncepcji badań, zaplanowaniu i wykonaniu badań, polegających na ocenie wpływu ksantotoksyny na aktywność przeciwpadaczkową wybranych leków w teście maksymalnego wstrząsu elektrycznego (MES) u myszy, opracowaniu i interpretacji uzyskanych wyników badań oraz przygotowaniu manuskryptu. Wkład Habilitanta oszacowany na 75%.

2) Zagaja M, Andres-Mach M, Patrylas P, Pyrka D, Szpringer M, Florek-Luszczki M, Żółkowska D, Skalicka-Woźniak K, Luszczki JJ. Influence of xanthotoxin (8-methoxypsoralen) on the anticonvulsant activity of various novel antiepileptic drugs against maximal electroshock-induced seizures in mice. *Fitoterapia*, 2016, 115, 86–91.

[IF:2,698; MNiSW: 30]

Wkład Habilitanta w powstanie tej pracy polegał: na opracowaniu koncepcji badań, zaplanowaniu i wykonaniu badań, polegających na ocenie wpływu ksantotoksyny na aktywność przeciwpadaczkową wybranych nowych leków przeciwpadaczkowych w teście MES u myszy, analizie działań niepożądanych badanych kombinacji, opracowaniu i interpretacji uzyskanych wyników oraz przygotowaniu manuskryptu.

Udział oceniany na 80%.

3) Zagaja M, Bryda J, Szewczyk A, Szala-Rycaj J, Łuszczki JJ, Walczak M, Kuś K, Andres-Mach M. Xanthotoxin enhances the anticonvulsant potency of levetiracetam and valproate in the 6-Hz corneal stimulation model in mice. *Fundam. Clin. Pharmacol.*, 2022, 36, 133- 142.

[IF: 2,748; MNiSW:70]

Habilitant brał udział w opracowaniu koncepcji badań, uzyskaniu finansowania badań, zaplanowaniu i wykonaniu badań, polegających na ocenie wpływu ksantotoksyny na aktywność przeciwpadaczkową wybranych leków w teście drgawek psychoruchowych 6-Hz u myszy, opracowaniu i interpretacji uzyskanych wyników oraz przygotowaniu manuskryptu.

Udział - 75%.

4) Zagaja M, Andres-Mach M, Skalicka-Woźniak K, Rękas AR, Kondrat-Wróbel MW, Gleńsk M, Łuszczki JJ. Assessment of the Combined Treatment with Umbelliferone and Four Classical Antiepileptic Drugs Against Maximal Electroshock-Induced Seizures in Mice. *Pharmacology*, 2015, 96, 175–180.

[IF: 1,533; MNiSW: 20]

Wkład habilitanta w powstanie tej pracy polegał: na opracowaniu koncepcji badań; zaplanowaniu i wykonaniu badań, polegających na ocenie wpływu umbeliferonu na aktywność przeciwpadaczkową wybranych leków w teście MES u myszy, opracowaniu i interpretacji uzyskanych wyników oraz przygotowaniu manuskryptu.

Udział - 75%.

5) Zagaja M, Zagaja A, Szala-Rycaj J, Szewczyk A, Lemieszek MK, Raszewski G, Andres-Mach M. Influence of Umbelliferone on the Anticonvulsant and Neuroprotective Activity of Selected Antiepileptic Drugs: an In Vivo and In Vitro Study. *Int. J. Mol. Sci.*, 2022, 23, 3492.

[IF: 5,924; MNiSW: 140]

Wkład habilitanta w powstanie tej pracy polegał: na opracowaniu koncepcji badań, uzyskaniu finansowania badań, zaplanowaniu i wykonaniu badań, polegających na ocenie wpływu umbeliferonu na aktywność przeciwpadaczkową wybranych leków w teście drgawek

psychoruchowych 6-Hz u myszy, analizie działań niepożądanych badanych kombinacji, opracowaniu, analizie statystycznej i interpretacji uzyskanych wyników, oraz przygotowaniu manuskryptu.

Udział - 85%.

Pomimo stale rosnącej liczby dostępnych leków przeciwpadaczkowych, w ponad 30% przypadków padaczka jest oporna na jeden z dostępnych LPP, stosowanych w monoterapii. Politerapia niesie za sobą ryzyko interakcji i działań niepożądanych, stąd też zainteresowanie habilitanta oceną potencjalnych właściwości przeciwpadaczkowych nowych substancji, zarówno pochodzenia syntetycznego jak i naturalnego oraz ich wpływu na działanie klasycznych i nowych leków przeciwpadaczkowych w zwierzęcych modelach padaczki.

Tematem ocenianego cyklu stały się naturalne substancje należące do grupy kumaryn. Według dostępnej literatury są to substancje o potencjalnych właściwościach przeciwpadaczkowych oraz zwiększających aktywność dostępnych leków przeciwpadaczkowych.

Kumaryny są grupą metabolitów wtórnych roślin, powszechnie występującą w przyrodzie. Stwierdzono je w 30 różnych rodzinach roślin wyższych, gdzie pełnią różnorodne funkcje, jak np. regulacja wzrostu, czy aktywność bakterio- i grzybobójcza. Istnieje ponad 1300 zidentyfikowanych kumaryn, które oprócz roślin znajdują się również w niektórych bakteriach i grzybach. Dowiedzione zostały ich właściwości antykoagulacyjne, fotouczulające, przeciwbakteryjne, cytotoksyczne oraz antyoksydacyjne. Badania na zwierzęcych modelach padaczki wykazały także właściwości przeciwdrgawkowe kumaryn jak imperatoryna, ostol, czy ksantotoksyna. W jednym z modeli padaczki - teście maksymalnego wstrząsu elektrycznego (MES) u myszy, wykazano korzystne interakcje pomiędzy wymienionymi kumarynami a klasycznymi lekami przeciwpadaczkowymi.

Badania Habilitanta miały na celu ocenę potencjalnych właściwości przeciwdrgawkowych ksantotoksyny i umbeliferonu oraz określenie wpływu tych kumaryn na ochronne działanie przeciwdrgawkowe i neuroprotektoryjne wybranych leków przeciwpadaczkowych. Poszerzenie wiedzy na temat farmakologicznych właściwości tych substancji może mieć duże znaczenie dla zdrowia człowieka i bezpieczeństwa terapii.

1. Zagaja M, Pyrka D, Skalicka-Wozniak K, Głowniak K, Florek-Luszczki M, Glensk M, Luszczki JJ. Effect of xanthotoxin (8-methoxypsoralen) on the anticonvulsant activity of classical antiepileptic drugs against maximal electroshock-induced seizures in mice. *Fitoterapia*, 2015, 105, 1–6.

2. Zagaja M, Andres-Mach M, Patrzylas P, Pyrka D, Szpringer M, Florek-Łuszczki M, Żółkowska D, Skalicka-Woźniak K, Łuszczki JJ. Influence of xanthotoxin (8-methoxypsoralen) on the anticonvulsant activity of various novel antiepileptic drugs against maximal electroshock-induced seizures in mice. *Fitoterapia*, 2016, 115, 86–91.

Tematem dwóch powyższych prac była analiza profilu farmakologicznego ksantotoksyny (XANT, 8-metoksypsoralen) należącej do furanokumaryn typu psoralenu. Jej właściwości farmakologiczne, w tym zdolność do tworzenia fotoadduktów, są wykorzystywane w medycynie w terapiach chorób autoimmunologicznych skóry, takich jak bielactwo i łuszczyca. Substancja ta działa, jako inhibitor monoaminoooksydazy, acetylocholinoesterazy oraz butyrylocholinoesterazy, czyli podobnie do aktualnie stosowanych leków w chorobie Alzheimerera. W badaniach na myszach z deficytem pamięci wywołanym skopolaminą, ksantotoksyna poprawiała również zdolność zapamiętywania.

W prezentowanych powyżej publikacjach Habilitant ocenił wpływ ksantotoksyny (XANT) na ochronne działanie czterech klasycznych leków przeciwpadaczkowych: karbamazepiny (CBZ), fenobarbitalu (PB), fenytoiny (PHT) i kwasu walproinowego (VPA), a także leków drugiej i trzeciej generacji: lamotryginy (LTG), okskarbazepiny (OXC), topiramatu (TPM), lakozamidu (LCM) i pregabaliny (PGB) w teście maksymalnego wstrząsu elektrycznego (MES). Test MES jest modelem napadów toniczno-klonicznych oraz, w pewnym stopniu, napadów częściowych z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia występujących u ludzi. Model ten jest podstawowym i pierwszym testem wykorzystywanym w celu identyfikacji związków o aktywności przeciwdrgawkowej. W swoich badaniach, dr Mirosław Zagaja określił aktywność przeciwdrgawkową powyżej wymienionych leków oraz ich kombinacji z XANT, poprzez wyznaczenie ich mediany dawek skutecznych (ED<sub>50</sub> – median effective dose) w teście MES. Ponadto, przeprowadził ocenę stężenia leków przeciwpadaczkowych w homogenatach mózgow myszy, w celu potwierdzenia bądź wykluczenia profilu interakcji na poziomie farmakokinetycznym pomiędzy XANT, a badanymi lekami przeciwpadaczkowymi, jak również przeprowadził analizę działań niepożądanych XANT w kombinacji z badanymi lekami przeciwpadaczkowymi w wybranych testach behawioralnych: teście komina (ocena koordynacji ruchowej), biernego unikania (ocena pamięci długotrwałej), oraz chwytania (ocena siły mięśni szkieletowych).

Habilitant wykazał, że XANT w dawce podprogowej 100mg/kg (i.p.), podnosiła istotnie statystycznie działanie przeciwdrgawkowe CBZ i VPA, ale nie PB i PHT w teście MES u myszy. Pomiar całkowitego stężenia LPP w homogenatach mózgow u myszy wykazał, że XANT w dawce 100 mg/kg,

(i.p.) zwiększała istotnie statystycznie całkowite stężenia CBZ i VPA, co sugerowało farmakokinetyczny charakter interakcji między substancjami.

XANT wpływała również na aktywność przeciwdrgawkową pięciu nowych LPP (LCM, LTG, OXC, PGB i TPM). W dawce 100 mg/kg, i.p. znacznie nasilała przeciwdrgawkowe działanie LCM, OXC, PGB i TPM w teście MES poprzez redukcję mediany dawek skutecznych, nie wywierała natomiast wpływu na ochronne działanie LTG. Kombinacje XANT z OXC lub TPM nie powodowały działań niepożądanych w żadnym z trzech testów behawioralnych u badanych zwierząt. XANT w połączeniu z LCM, LTG lub PGB znacząco zmniejszała siłę mięśni szkieletowych u myszy w teście chwytania, XANT z PGB istotnie zaburzała koordynację ruchową u badanych zwierząt. XANT nie wpływała istotnie na całkowite stężenia badanych leków, co świadczy o farmakodynamicznym charakterze interakcji pomiędzy badanymi substancjami. Obserwacja o nasilaniu działania przeciwdrgawkowego OXC i TPM przez XANT, przy braku działań niepożądanych, sprawia, że kombinacje tych substancji są warte rozważenia, jako potencjalnie korzystne pod kątem dalszych badaniach klinicznych.

3. Zagaja M, Bryda J, Szewczyk A, Szala-Rycaj J, Łuszczki JJ, Walczak M, Kuś K, Andres-Mach M. Xanthotoxin enhances the anticonvulsant potency of levetiracetam and valproate in the 6-Hz corneal stimulation model in mice. *Fundam. Clin. Pharmacol.*, 2022, 36(1):133-142.

W kolejnej pracy, dr Mirosław Zagaja poszerzył badania eksperymentalne o nowy model padaczki, jakim jest test drgawek psychoruchowych 6 Hz (32 mA), będący eksperymentalnym modelem napadów ogniskowych (limbicznych) u ludzi. W tym modelu oceniał wpływ XANT na ochronne działanie 4 wybranych leków przeciwpadaczkowych (LCM, lewetiracetamu - LEV, PB, VPA) w modelu drgawek psychoruchowych (6 Hz) u myszy, jak również działania niepożądane XANT w kombinacji z wybranymi lekami przeciwpadaczkowymi w testach behawioralnych. Ponadto, oceniał stężenia leków przeciwpadaczkowych w homogenatach mózgow myszy, w celu potwierdzenia lub wykluczenia profilu interakcji na poziomie farmakokinetycznym pomiędzy XANT i badanymi lekami przeciwpadaczkowymi. Przeprowadzone badania wykazały, że stosowanie XANT w połączeniu z LEV, może przynieść korzyści kliniczne. Niezbędne są jednak dalsze badania, aby dokładnie zrozumieć mechanizm jej molekularnego działania i ocenić długoterminowe bezpieczeństwo klinicznego stosowania badanej substancji.

4. Zagaja M, Andres-Mach M, Skalicka-Woźniak K, Rękas AR, Kondrat-Wróbel MW, Gleńsk M, Łuszczki JJ. Assessment of the Combined Treatment with Umbelliferone and

Four Classical Antiepileptic Drugs Against Maximal Electroshock-Induced Seizures in Mice. *Pharmacology*, 2015, 96(3-4), 175–180.

Czwarta praca z cyklu przedstawionego do recenzji dotyczyła innej pochodnej kumaryny umbeliferonu - związku, który również powszechnie występuje w przyrodzie. Działania farmakologiczne umbeliferonu to działanie przeciwhiperglikemiczne, rozszerzające oskrzela, przeciwobrzękowe i antynocyceptywne. Substancja posiada również właściwości przeciwnowotworowe, przeciwartretyczne, hepatoprotekcyjne, przeciwastmatyczne i przeciwalergiczne. W badaniach *in vitro*, jak i *in vivo* UMB wykazuje właściwości przeciwtleniające i neuroprotektoryjne. UMB jest nietoksyczny w małych dawkach, łatwo przenika przez barierę krew-mózg. Jest stosowany, jako związek macierzysty w syntezie różnych kumaryn i związków heterocyklicznych.

W tej pracy, Habilitant starał się określić wpływ UMB na ochronne działanie 4 klasycznych LPP (CBZ, PB, PHT i VPA) w teście MES u myszy. Dodatkowo, mierzył wpływ UMB na całkowite stężenia LPP w mózgu badanych zwierząt w celu określenia, czy obserwowane efekty w tym modelu padaczki eksperymentalnej miały charakter farmakodynamiczny i/lub farmakokinetyczny.

UMB istotnie podniósł próg drgawkowy wywołany wstrząsem elektrycznym u myszy oraz nasilał istotnie statystycznie przeciwdrgawkowe działanie PB i VPA w teście MES jednocześnie nie wpływając na całkowite stężenie tych leków w mózgu badanych zwierząt, co wskazuje na farmakodynamiczny profil interakcji pomiędzy tą kumaryną a badanymi lekami. Zdaniem Habilitanta, selektywne wzmacnianie przeciwdrgawkowego działania PB i VPA przez UMB oraz brak jakichkolwiek interakcji farmakokinetycznych między lekami sprawia, że połączenie UMB z PB lub VPA jest godne rozważenia u pacjentów z padaczką oporną na standardowe leczenie przeciwpadaczkowe.

5. Zagaja M, Zagaja A, Szala-Rycaj J, Szewczyk A, Lemieszek MK, Raszewski G, Andres-Mach M. Influence of Umbelliferone on the Anticonvulsant and Neuroprotective Activity of Selected Antiepileptic Drugs: an In Vivo and In Vitro Study. *Int. J. Mol. Sci.* 2022, 23, 3492.

W ostatniej publikacji wchodzącej w skład cyklu, Habilitant badał wpływ umbeliferonu (UMB) na ochronne działanie czterech wybranych leków przeciwpadaczkowych (LCM, LEV, PB, VPA) w teście drgawek psychoruchowych 6 Hz (32 mA), jak również analizował działania niepożądane UMB w kombinacji z badanymi lekami w wybranych testach behawioralnych. Dodatkowo oceniano stężenia leków w homogenatach mózgu myszy, w celu potwierdzenia bądź wykluczenia profilu interakcji na poziomie farmakokinetycznym pomiędzy UMB a badanymi LPP.



Biorąc pod uwagę możliwe właściwości neuroprotektcyjne UMB (wykazane zarówno w badaniach *in vivo* jak i *in vitro*), przeprowadzono ocenę właściwości neuroprotektyjnych UMB oraz jego kombinacji z wybranymi LPP w dwóch modelach neurodegeneracji *in vitro*.

UMB w dawce 100 mg/kg, (*i.p.*) istotnie statystycznie podnosił przeciwdrgawkowe działanie zarówno PB jak i VPA, natomiast w dawce 50 mg/kg, nie wpływał na działanie przeciwdrgawkowe testowanych LPP w tym teście. Badane substancje podawane osobno, jak i w kombinacji nie powodowały działań niepożądanych we wszystkich zastosowanych testach behawioralnych. UMB nie wpływał na stężenie badanych leków w homogenatach mózgow u myszy, co świadczy o interakcji farmakodynamicznej pomiędzy tymi substancjami.

Właściwości neuroprotektcyjne UMB oraz jego kombinacji z wybranymi LPP badano w dwóch modelach neurodegeneracji *in vitro*, obejmujących stres troficzny wywołany usunięciem z podłoża hodowlanego Suplementu B27 i ekscytotoksyczność, wywołaną podaniem do podłoża hodowlanego 5 mM glutaminianu. Badania przeprowadzono na neuronach wyprowadzonych z ludzkich komórek neuroblastoma linii SH-SY5Y, poprzez ich różnicowanie w obecności kwasu retinowego. Uzyskane wyniki wskazywały na korzystny wpływ UMB (1, 2.5, 5 µg/mL) na żywotność neuronów, a także potwierdziły właściwości neuroprotektcyjne tej kumaryny.

Habilitant wykazał ponadto, że stosowanie UMB w połączeniu z PB i VPA, przy jednoczesnym braku skutków ubocznych i niekorzystnych interakcji farmakokinetycznych, jest potencjalnie korzystne z klinicznego punktu widzenia. UMB podnosił neuroprotektcyjne właściwości PB oraz VPA w obu zastosowanych modelach *in vitro*. Uzyskane wyniki przyczyniły się do poszerzenia wiedzy na temat możliwości wzmocnienia przeciwdrgawkowego/neuroprotektyjnego działania wybranych LPP, poprzez połączenie ich z naturalną substancją, jaką jest UMB. Dodatkowo, uzyskane wyniki mogą mieć znaczenie w kontekście bezpieczeństwa stosowania tych leków u pacjentów chorych na padaczkę.

Wyniki badań, które Habilitant opublikował w pracach wchodzących w skład cyklu niewątpliwie stanowią istotny wkład w poszerzenie wiedzy na temat możliwości wpływu kumaryn na wzmocnienie działania farmakologicznego badanych leków, przy jednoczesnym zmniejszeniu ich toksyczności, co tym samym może stanowić podstawy do opracowania nowych strategii prewencji/leczenia padaczki. Badania zostały zaprojektowane w sposób konsekwentny i przemyślany, świadczą o dojrzałości naukowej, jak również, podobnie jak cały dorobek świadczą o dużym zainteresowaniu możliwościami praktycznego wykorzystania wyników uzyskanych

w modelach przedklinicznych. **W opinii recenzenta cykl artykułów składający się na osiągnięcie naukowe wnosi istotny wkład w rozwój badań w dziedzinie medycyny.**

**Główne obszary zainteresowań naukowych Habilitanta, które znajdują potwierdzenie w przedstawionym do oceny dorobku naukowym**

Habilitant jest bardzo aktywnym naukowcem, który może poszczycić się wybitnymi osiągnięciami, jak na przykład opisanie nowego gatunku dla nauki *Thiasophila szujeckii*, czy trzema uzyskanymi patentami. Jego prace realizowane w Pracowni Analiz Izobolograficznych, Instytutu Medycyny Wsi im. W. Chodźki w Lublinie, poszerzają wiedzę zarówno na temat leków obecnych już w terapii padaczki, ale rozwijają również horyzont poszukiwań nowych leków wśród substancji zarówno naturalnych jak i syntetycznych o potencjalnych właściwościach przeciwdrgawkowych i neuroprotektoryjnych, jednocześnie nie toksycznych oraz takich, które mogą wpływać potęgуюco na właściwości przeciwdrgawkowe leków już stosowanych w terapii padaczki.

Poza główną tematyką pracy naukowej, jaką są substancje o właściwościach przeciwdrgawkowych, od wielu lat Habilitant realizuje swoje zainteresowania dotyczące biologii i różnorodności owadów, prowadząc wspólnie badania z naukowcami z Katedry Zoologii i Ochrony Przyrody UMCS w Lublinie dotyczące morfologii, biologii i ekologii chrząszczy (Coleoptera) szczególnie myrmekofilnych (związanych z gniazdami mrówek) i saproksylicznych (związanych z martwym drewnem). W ramach współpracy z Katedrą Genetyki Ewolucyjnej i Biosystematyki Uniwersytetu Gdańskiego zajmuje się badaniem mikrobów mrówek i symbiontów, występujących w ich gniazdach. Prowadził też badania nad aktywnością biologiczną kartonu z gniazd mrówek *Lasius fuliginosus*.

Aktywność naukowa w postaci publikacji prac związanych z powyższymi zagadnieniami świadczy o posiadaniu przez Habilitanta kwalifikacji niezbędnych do samodzielnej pracy naukowo-badawczej. Analiza publikacji wskazuje, że dorobek jest wystarczający w kontekście ubiegania się o stopień naukowy doktora habilitowanego. Łączny IF prac poza cyklem będącym podstawą wniosku wynosi 124,627, a liczba punktów MEiN = 2970.

## Projekty badawcze i współpraca naukowa

Projekty naukowe, w których uczestniczył Habilitant obejmują:

### Granty NCN:

1. NCN PRELUDIUM UMO-2019/35/N/NZ7/0098 pt. „Ocena prewencyjnego działania topinamburu na stres oraz funkcje poznawcze w modelu chronicznego nieprzewidywalnego umiarkowanego stresu (CUMS) u myszy”, wykonawca;
2. Projekt NCN OPUS UMO-2017/27/B/NZ7/00249 pt. „Nowi antagoniści receptora waniloidowego typu 1 (TRPV1) w poszukiwaniu substancji o szerokim spektrum aktywności przeciwdrgawkowej i przeciwbólowej w badaniach przedklinicznych”, wykonawca;
3. Projekt NCN Miniatura 2018/02/X/NZ7/03612 pt. „Wpływ pochodnej kwasu 2-(2,5-dioksopirolidyno-1-ylo)-2-propanowego na ochronne działanie wybranych leków przeciwpadaczkowych w teście maksymalnego wstrząsu elektrycznego (MES) u myszy”, kierownik;
4. Projekt NCN OPUS UMO-2015/19/B/NZ7/03694 pt. „Ocena właściwości neuroprotekcyjnych oraz wpływu na neurogenezę pochodnek kwasu 2-(2,5-dioksopirolidyno-1-ylo)-2-propanowego w pilokarpinowym modelu padaczki u myszy”, wykonawca;
5. Projekt NCN Opus UMO-2012/05/B/NZ7/02459 pt. „Wpływ wybranych leków przeciwpadaczkowych w kombinacji z arachinodyl-2 chloroetylamidem, selektywnym agonistą receptora kanabinoidowego CB1 na proces neurogenezy w pilokarpinowym modelu padaczki u myszy”, wykonawca;
6. Projekt NCN Sonata: UMO- 2012/05/D/NZ7/02328 pt. „Poszukiwanie nowych substancji o zróżnicowanych właściwościach protekcyjnych w zwierzęcych modelach drgawek padaczkowych wśród amidowych pochodnych kwasu 1-(2,5-dioksopirolidyn-1-ylo)-octowego”, wykonawca;

### Badania statutowe:

1. „Charakterystyka czynności bioelektrycznej mózgu i parametrów immunologicznych u chorych na padaczkę”, członek zespołu
2. „Kliniczna i elektrofizjologiczna ocena zaburzeń czynności ośrodkowego i obwodowego układu nerwowego w układowych chorobach autoimmunologicznych”, członek zespołu;

3. „Wielokierunkowa analiza czynności ośrodkowego i obwodowego układu nerwowego z wykorzystaniem metod elektrofizjologicznych, obrazowych i diagnostyki laboratoryjnej w schorzeniach o różnej etiologii w odniesieniu do stanu klinicznego i aspektów psychospołecznych”, członek zespołu;
4. „Analiza czynności ośrodkowego i obwodowego układu nerwowego z wykorzystaniem metod elektrofizjologicznych, obrazowych i laboratoryjnych w schorzeniach o wieloczynnikowej etiologii, z odniesieniem do obrazu klinicznego, aspektów psychospołecznych i pandemii COVID-19”, członek zespołu;
5. „Analiza mechanizmów immunocytochemicznych, strukturalnych i elektrofizjologicznych u pacjentów z autoimmunologicznym zajęciem obwodowego układu nerwowego i mięśni” zaplanowany do przeprowadzenia, kierownik projektu

#### **Badania prowadzone we współpracy:**

1. „Wybrane grupy epigeicznych stawonogów (biegaczowate Carabidae, kusakowate Staphylinidae, mrówki Formicidae) na kołowych powierzchniach monitoringu lasów w Karkonoskim Parku Narodowym: ocena stanu aktualnego, identyfikacja zagrożeń, działania ochronne, próba oceny wpływu ocieplenia klimatu”, wykonawca;
2. „Znaczenie parków podworskich Lubelszczyzny w zachowaniu i ochronie chrząszczy saproksylicznych”. Projekt Wojewódzkiego Funduszu Ochrony Środowiska i Gospodarki Wodnej w Lublinie Na Realizację Projektów Badawczych i Badawczo-Rozwojowych w Obszarze Ochrony Środowiska, wykonawca;
3. „Chrząszcze i ich wczesne stadia rozwojowe związane z drewnem wilgotnych środowisk leśnych Poleskiego Parku Narodowego”. Projekt Funduszu Leśnego Lasów Państwowych, wykonawca;
4. „Chrząszcze myrmekofilne Poleskiego Parku Narodowego” Fundusz Leśny Lasów Państwowych, wykonawca.

#### **Współpraca naukowa**

Pan Doktor Mirosław Zagaja współpracował z wieloma uczelniami oraz instytucjami naukowymi w kraju i za granicą, a w szczególności z: Uniwersytetem Medycznym w Lublinie, Uniwersytetem Jagiellońskim w Krakowie, Uniwersytetem Marii Curie-Skłodowskiej w Lublinie, Uniwersytetem Medycznym im. Piastów Śląskich we Wrocławiu, Uniwersytetem Gdańskim i Uniwersytetem Warszawskim, University of California–Davis, Sacramento, USA oraz University of

Utah, Salt Lake City, USA. W ramach współpracy naukowej powstawały liczne publikacje, których tematyka związana była z właściwościami farmakokinetycznymi i farmakodynamicznymi leków przeciwpadaczkowych, ich interakcjami, profilem działań niepożądanych, jak również poszukiwaniem nowych skutecznych leków. Na swoim koncie Pan Doktor ma również prace poświęcone efektom neuroprotekcijnym leków przeciwpadaczkowych.

### **Recenzowanie publikacji**

Habilitant był recenzentem prac publikowanych w czasopismach krajowych i zagranicznych. Od roku 2015 wykonał kilkanaście (14) recenzji artykułów naukowych dla czasopism międzynarodowych takich jak: Antioxidants, Toxins, Folia Neuropathologica, Annals of Agricultural and Environmental Medicine (AAEM), Neuroscience Letters, Biomedicine & Pharmacotherapy, Journal of Pharmacy and Pharmacology, Journal of Pre-Clinical and Clinical Research.

### **Czynny udział w konferencjach naukowo – szkoleniowych**

Habilitant uczestniczył czynnie 24 konferencjach krajowych oraz 27 międzynarodowych.

**Przedstawiona powyżej działalność naukowa dr n. biol. Mirosława Zagaji świadczy o znacznym stopniu samodzielności w dziedzinach uprawianej nauki i przygotowaniu do realizacji samodzielnych projektów badawczych.**

### **Działalność dydaktyczna:**

W ramach działalności dydaktycznej, jako uczestnik studiów doktoranckich w Zakładzie Zoologii Wydziału Biologii i Nauk o Ziemi Uniwersytetu Marii Curie-Skłodowskiej w Lublinie, dr Mirosław Zagaja prowadził zajęcia z następujących przedmiotów:

2009-2010 Zoologia ogólna i systematyczna na kierunku Biologia specjalność nauczanie biologii i chemii - ćwiczenia laboratoryjne, semestr letni, 45 godzin.

2009-2011r Ćwiczenia terenowe z zoologii na kierunku Biologia - semestr letni, 15 godzin.

W Instytucie Medycyny Wsi działalność dydaktyczna dotyczyła przede wszystkim opieki nad stażystami, gdzie pełnił rolę opiekuna stażu, jak również opieki i koordynowania prac badawczych

doktorantów, gdzie był promotorem pomocniczym w dwóch już zakończonych przewodach doktorskich, które otrzymały wyróżnienie:

1. Promotor pomocniczy rozprawy doktorskiej mgr Aleksandry Szewczyk pt.: „Ocena właściwości neuroprotektoryjnych oraz wpływu na neurogenezę nowej pochodnej kwasu 2-(2,5-dioksopirolidyno-1-ylo)-2-propanowego oraz wybranych leków przeciwpadaczkowych w badaniach in vivo”. Promotorką rozprawy doktorskiej była dr hab. n. med. Marta Andres-Mach.

2. Promotor pomocniczy rozprawy doktorskiej mgr. inż. Jarosława Ryszarda Brydy pt.: „Wpływ ksantotoksyny (8-metoksypsoralenu) na ochronne działanie wybranych leków przeciwpadaczkowych w teście drgawek psychoruchowych (6 Hz) u myszy”. Promotorką rozprawy doktorskiej była dr hab. n. med. Marta Andres-Mach.

### **Działalność organizacyjna:**

Od 2012 Członek Polskiego Towarzystwa Entomologicznego.

2012-2018 Członek Lubelskiego Towarzystwa Wspierania Nauk Farmaceutycznych.

2009-2011 Przewodniczący Wydziałowej Rady Samorządu Doktorantów Wydziału Biologii i Nauk o Ziemi UMCS.

2009-2011 Członek Wydziałowej Komisji Stypendialnej dla Doktorantów Wydziału Biologii i Nauk o Ziemi.

2009-2010 Członek Senackiej Komisji Badań Naukowych UMCS.

2010-2011 Członek Komisji Dyscyplinarnej dla Doktorantów UMCS.

### **Członkostwo w towarzystwach naukowych:**

Towarzystwo Entomologiczne, członek od 2012 roku.

Lubelskie Towarzystwo Wspierania Nauk Farmaceutycznych, członek od 2012 do 2018.

### **Podsumowanie**

Cały rozwój naukowy Pana Doktora Mirosława Zagaji świadczy o jego wszechstronności i bogatym warsztacie naukowym. Dorobek naukowy, dydaktyczny i organizacyjny jest w większości spójny tematycznie, choć zainteresowania naukowe Habilitanta są rozległe. W każdym z obszarów Habilitant

wnosi własny, twórczy wkład. Pan Doktor bardzo znacząco powiększył dorobek naukowy po uzyskaniu stopnia doktora, a publikacje stanowią wkład do nauki polskiej i światowej. Cykl publikacji będący podstawą ubiegania się o tytuł doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu ma istotny wymiar zarówno naukowy jak i praktyczny.

### **Wniosek końcowy**

Na podstawie przekazanej do opinii dokumentacji stwierdzam, że całokształt dorobku naukowego, dydaktycznego i organizacyjnego oraz wartość poznawcza i edukacyjna wskazanego osiągnięcia naukowego Pana dr n. biol. Mirosława Zagaji spełnia kryteria określone w art. 219 ust. 1 pkt 2 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 roku Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2021 r. poz. 478 z późn. zm.) wymagane do nadania stopnia doktora habilitowanego. Przedstawiam zatem Radzie Naukowej Instytutu Medycyny Wsi im. Witolda Chodźki wniosek o dopuszczenie Habilitanta do dalszych etapów postępowania habilitacyjnego.