

Załącznik 2



UNIwersYTET MEDYCZNY
IM. PIASTÓW ŚLĄSKICH WE WROCŁAWIU

dr n. med. Jakub Hadzik

Autoreferat

Katedra i Zakład Chirurgii Stomatologicznej
Wydział Lekarsko-Stomatologiczny
Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

Wrocław 2023

Spis Treści

1. Imię i nazwisko	3
2. Posiadane dyplomy, stopnie naukowe z podaniem podmiotu nadającego stopień, roku ich uzyskania oraz tytułu rozprawy doktorskiej	3
3. Informacja o dotychczasowym zatrudnieniu w jednostkach naukowych lub artystycznych.	4
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.) z uwzględnieniem możliwości wskazywania dorobku z okresu całej kariery zawodowej.	5
4.1 Tytuł osiągnięcia naukowego	5
4.2 Wykaz opublikowanych artykułów stanowiących osiągnięcie naukowe	5
4.3 Omówienie celu naukowego i osiągniętych wyników prac stanowiących podstawę wszczęcia postępowania habilitacyjnego	8
5. Informacja o wykazywaniu się istotną aktywnością naukową realizowaną w więcej niż jednej uczelni, instytucji naukowej lub instytucji kultury, w szczególności zagranicznej.	41
5.1 Opis działalności naukowej przed uzyskaniem stopnia doktora nauk medycznych	41
5.2 Opis działalności naukowej po uzyskaniu stopnia doktora nauk medycznych	43
5.3 Publikacje oryginalne i prace przeglądowe z IF	46
5.4 Publikacje oryginalne i prace przeglądowe bez IF	50
5.5 Udział w międzynarodowych lub krajowych konferencjach naukowych	53
5.6 Współpraca naukowa krajowa i międzynarodowa	55
5.7 Udział w projektach badawczych i badaniach klinicznych	57
5.8 Staże badawczo-naukowe	59
5.9 Nagrody i stypendia za działalność naukową	59
6. Informacja o osiągnięciach dydaktycznych, organizacyjnych oraz popularyzujących naukę lub sztukę.	60
7. Inne ważne informacje dotyczące kariery zawodowej, niewymienione w pkt. 1-6	61

1. Imię i nazwisko.

Jakub Hadzik

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

- Dyplom potwierdzający tytuł specjalisty numer 0781/2019.2/22 w dziedzinie chirurgia stomatologiczna, wydany przez Centrum Egzaminów Medycznych w Łodzi w 2019 roku.
- Dyplom doktora nauk medycznych wydany przez Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu na podstawie wyróżnionej rozprawy doktorskiej pt.: „Ocena efektywności leczenia z wykorzystaniem krótkich implantów stomatologicznych w rehabilitacji pacjentów z atroficzną bazą apikalną” wykonanej w Katedrze Chirurgii Stomatologicznej Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu pod opieką promotora prof. dr hab. Marzeny Dominiak. Recenzenci pracy doktorskiej: prof. dr hab. Grzegorz Trybek i dr hab. Piotr Majewski, Wrocław 2019
- Prawo wykonywania zawodu nr. 2634982 wydane przez Dolnośląską Izbę Lekarską we Wrocławiu w 2012 roku.
- Dyplom ukończenia studiów na kierunku lekarsko-stomatologicznym z wynikiem ponad dobry, wydanym przez Akademię Medyczną we Wrocławiu w 2011 roku.

3. Informacja o dotychczasowym zatrudnieniu w jednostkach naukowych.

- **2011-2012** - staż podyplomowy w Akademickiej Poliklinice Stomatologicznej (obecnie Uniwersyteckie Centrum Stomatologiczne, skrót UCS), które zostało utworzone z jednostek organizacyjnych Wydziału Lekarsko-Stomatologicznego, ówczesnej Akademii Medycznej we Wrocławiu (obecnie Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu). Uniwersyteckie Centrum Stomatologiczne stanowi bazę kliniczną dla klinicznej i naukowej działalności wydziału lekarsko-stomatologicznego Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu.
- **2012-obecnie** - w Uniwersyteckim Centrum Stomatologicznym w specjalistycznej poradni chirurgii stomatologicznej odbywałem szkolenie specjalizacyjne pod opieką kierownika specjalizacji prof. dr hab. Marzeny Dominiak. Obecnie pracuję w tej jednostce jako lekarz dentysta specjalista.
- **2012-2016** – doktorant dziennych studiów doktoranckich w Katedrze i Zakładzie Chirurgii Stomatologicznej. ul. Krakowska 26, 50-425 Wrocław, promotor: prof. dr hab. Marzena Dominiak
- **2014-2020** - stanowisko asystenta w Katedrze i Zakładzie Chirurgii Stomatologicznej. ul. Krakowska 26, 50-425 Wrocław, kierownik: prof. dr hab. Marzena Dominiak.
- **2020–obecnie** - stanowisko adiunkta w Katedrze i Zakładzie Chirurgii Stomatologicznej. ul. Krakowska 26, 50-425 Wrocław, kierownik: prof. dr hab. Marzena Dominiak.

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

„Wpływ modyfikacji powierzchni implantu i tkanek okołowszczepowych na skuteczność leczenia implantologicznego”

4.2. Wykaz opublikowanych artykułów stanowiących osiągnięcie naukowe

Moim osiągnięciem naukowym, będącym podstawą do ubiegania się o nadanie stopnia doktora habilitowanego jest cykl 4 powiązanych tematycznie artykułów naukowych (C1-C4), opublikowanych w latach 2021-2023. Sumaryczny Impact Factor przedstawionego cyklu publikacji według listy Journal Citation Reports (JCR), zgodnie z rokiem opublikowania, wynosi **21,037**, co odpowiada **520** punktom MEiN (Ministerstwa Edukacji i Nauki). Wszystkie artykuły naukowe wchodzące w skład cyklu zostały opublikowane po uzyskaniu stopnia doktora nauk medycznych. We wszystkich pracach przedłożonego cyklu jestem pierwszym autorem. W trzech pracach jestem autorem korespondencyjnym (* - oznacza autora korespondencyjnego).

C1. Hadzik J*, Kubasiewicz-Ross P, Nawrot-Hadzik I, Gedrange T, Pitulaj A, Dominiak M. Short (6 mm) and Regular Dental Implants in the Posterior Maxilla-7-Years Follow-up Study. *J Clin Med*. 2021 Mar 1;10(5):940.

Impact Factor: 4.964

Punkty MEiN: 140

W powyższym artykule byłem pierwszym i wiodącym autorem. W badaniu mój udział polegał na zdefiniowaniu problemu badawczego, ustaleniu metod, technik i narzędzi badawczych, administrowaniu projektem badawczym, opracowaniu, przygotowaniu i złożeniu wniosku do komisji bioetycznej, która udzieliła zgodę na przeprowadzenie badania klinicznego. Przeprowadziłem analizę danych pozyskanych z badania. Napisałem wszystkie części manuskryptu oraz przeprowadziłem jego edycję, a także jako autor korespondencyjny złożyłem manuskrypt do czasopisma i kontaktowałem się z redakcją czasopisma oraz z zespołem badawczym przy edycji manuskryptu. W trakcie badania nadzorowałem prace zespołu badawczego.

C2. Hadzik* J.; Błaszczyszyn A.; Gedrange T.; Dominiak M. Soft-Tissue Augmentation around Dental Implants with a Connective Tissue Graft (CTG) and Xenogeneic Collagen Matrix (CMX)—5-Year Follow-Up. *J. Clin. Med.* 2023, 12, 924.

Impact Factor: 4.964

Punkty MEiN: 140

W powyższym artykule byłem pierwszym i wiodącym autorem. W badaniu mój udział polegał na zdefiniowaniu problemu badawczego, ustaleniu metod, technik i narzędzi badawczych, administrowaniu projektem badawczym, opracowaniu, przygotowaniu i złożeniu wniosku do komisji bioetycznej, która udzieliła zgodę na przeprowadzenie badania klinicznego. Przeprowadziłem analizę danych pozyskanych z badania. Napisałem wszystkie części manuskryptu oraz przeprowadziłem jego edycję, a także jako autor korespondencyjny złożyłem manuskrypt do czasopisma i kontaktowałem się z redakcją czasopisma oraz z zespołem badawczym przy edycji manuskryptu. W trakcie badania nadzorowałem prace zespołu badawczego.

C3. Hadzik J.; Kubasiewicz-Ross P.; Gębarowski T.; Waloszczyk N.; Maciej A.; Stolarczyk A.; Gedrange T.; Dominiak M.; Szajna E.; Simka W. An Experimental Anodized Titanium Surface for Transgingival Dental Implant Elements—Preliminary Report. *J. Funct. Biomater.* 2023, 14, 34.

Impact Factor: 4.901

Punkty MEiN: 100

W powyższym artykule byłem pierwszym i wiodącym autorem. W badaniu mój udział polegał na zdefiniowaniu problemu badawczego i złożeniu zespołu badawczego, ustaleniu metod, technik i narzędzi badawczych, współudziale przy badaniach oraz administrowaniu projektem badawczym. Ponadto mój udział polegał na analizie danych pozyskanych z badania, zarządzaniu danymi, zebraniu i opracowaniu literatury, a także napisaniu manuskryptu. W trakcie badania nadzorowałem prace zespołu badawczego.

C4 Hadzik* J.; Jurczyszyn K.; Gębarowski T.; Trytek A.; Gedrange T.; Kozakiewicz M.; Dominiak M.; Kubasiewicz-Ross P.; Trzcionka-Szajna A.; Szajna, E.; Simka W. An Experimental Anodized and Low-Pressure Oxygen Plasma-Treated Titanium Dental Implant Surface—Preliminary Report. *Int. J. Mol. Sci.* 2023, 24, 3603.
Impact Factor: 6.208 Punkty
MEiN: 140

W powyższym artykule byłem pierwszym i wiodącym autorem. W badaniu mój udział polegał na zdefiniowaniu problemu badawczego i złożeniu zespołu badawczego, ustaleniu metod, technik i narzędzi badawczych, współudziale przy badaniach oraz administrowaniu projektem badawczym. Ponadto mój udział polegał na analizie danych pozyskanych z badania, zarządzaniu danymi, zebraniu i opracowaniu literatury, a także napisaniu manuskryptu. W trakcie badania nadzorowałem prace zespołu, a także jako współautor korespondencyjny nałożyłem manuskrypt do czasopisma i kontaktowałem się 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

Implant dentystyczny jest wyrobem medycznym, który po wprowadzeniu do tkanki kostnej pacjenta służy jako podparcie dla ruchomego lub stałego uzupełnienia protetycznego. Brånemark wraz z grupą badawczą opracował pierwszy implant dentystyczny, którego zastosowanie kliniczne opierało się na bezpośrednim zakotwiczeniu w tkance kostnej. Zjawisko inkorporacji wszczepu w kości zostało określone jako osteointegracja [1]. Obecnie osteointegracja określana jest jako bezpośrednie strukturalne i czynnościowe połączenie pomiędzy uporządkowaną, żywą kością i powierzchnią obciążonego wszczepu [2][3]. Istotny wpływ na proces osteointegracji implantu stomatologicznego ma charakterystyka jego powierzchni. To właśnie modyfikacje powierzchni wszczepu są odpowiedzialne za ogromny postęp jaki został opisany w ostatnich dekadach w dziedzinie implantologii stomatologicznej [4][5][6][7]. Dzięki modyfikacji powierzchni możliwe stało się zredukowanie średnicy i długości implantu oraz skrócenie czasu potrzebnego do osiągnięcia stabilizacji wtórnej i do wykonania obciążenia protetycznego [8][9].

Przez wiele lat moja praca kliniczna i naukowa skupiała się na ocenie dostępnych na rynku implantów, przede wszystkim krótkich implantów stomatologicznych, których stosowanie dotychczas miało ograniczony zasięg ze względu na brak długoterminowych danych dotyczących skuteczności leczenia. Pierwsze wyniki moich badań nad implantami krótkimi przedstawiłem w mojej rozprawie doktorskiej i w chwili publikacji były jednymi z najdłuższych obserwacji klinicznych krótkich implantów w literaturze przedmiotu. Moja prezentacja wyników badań dotyczących wykorzystania klinicznego krótkich implantów "Short and conventional implants in the residual maxillary alveolar ridge - 36 month follow-up observation" [10], którą zaprezentowałem podczas kongresu EAO w Paryżu została nagrodzona za innowacyjność nagrodą Dentsply Sirona Implants IIS Award 2016. W pracy tej poddałem ocenie skuteczność leczenia implantologicznego z zastosowaniem krótkich implantów stomatologicznych w leczeniu pacjentów ze znacznym zanikiem wyrostka zębodołowego szczęki. Oceeniłem wyniki badania klinicznego i radiologicznego pacjentów, u których wykonano krótkie implanty stomatologiczne oraz pacjentów, u których wykonano jednocześnie zabieg podniesienia dna zatoki szczękowej z dojścia bocznego i wprowadzenie

implantu o regularnej długości. W kolejnej publikacji, wchodzącej w skład cyklu mojej rozprawy doktorskiej, "The Influence of the Crown-Implant Ratio on the Crestal Bone Level and Implant Secondary Stability: 36-Month Clinical Study" [11] oceniłem wpływ stosunku długości korony do implantu (ang. crown/implant ratio). Podczas trwającego 36 miesięcy badania zaobserwowałem, że pomimo niekorzystnego z punktu widzenia tradycyjnej protetyki stosunku długości korony do implantu, krótkie implanty stomatologiczne stanowią rozsądną alternatywę w przypadku, gdy ilość kości dostępnej do rehabilitacji implantoprotetycznej nie pozwala na zastosowanie tradycyjnych implantów lub do ich zastosowania wymagane są rozległe zabiegi regeneracyjne takie jak podniesienie dna zatoki szczękowej.

Po uzyskaniu stopnia doktora nauk medycznych, prowadziłem badania mające na celu podniesienie skuteczności leczenia implantologicznego. Publikacje, które były efektem moich wieloletnich badań stanowią powiązany tematycznie cykl pt. "Wpływ modyfikacji powierzchni implantu i tkanek okołowszczepowych na skuteczność leczenia implantologicznego". **Początkowo skupiłem się na badaniach klinicznych w zakresie dostępnych materiałów i metod leczenia, następnie przystąpiłem do badań *in vitro*, w ramach poszukiwań nowych rozwiązań terapeutycznych.**

Pokrótkie, w ramach prac badawczych prowadzonych przeze mnie po uzyskaniu stopnia doktora nauk medycznych kontynuowałem badania w zakresie implantów krótkich, zmodyfikowałem protokół badawczy wspomnianego powyżej badania: „Short and conventional implants in the residual maxillary alveolar ridge” co umożliwiło mi włączenie do oceny dodatkowych parametrów m.in. grubości tkanki miękkiej. Przeprowadzone badanie kliniczne, a następnie długoterminowe obserwacje pacjentów z implantami krótkimi wniosły istotne, nowe informacje, które pomocne są przy wyborze odpowiedniej metody leczenia implantologicznego (publikacja C1). Analizując wyniki badania klinicznego przedstawiłem korzyści płynące z zastosowania krótkich implantów, ale także dostrzegłem ich ograniczenia, a to dało początek moim rozważaniom nad możliwościami dalszej optymalizacji leczenia. Analizując literaturę naukową zauważyłem potencjał w modyfikacji fizyko-chemicznej powierzchni implantu. Zgodnie z aktualnym stanem wiedzy [4][5] modyfikacja mikropowierzchni i nanopowierzchni implantu stomatologicznego może zwiększać łączną powierzchnię kontaktu, wpływać na odpowiedź komórkową, a przez to także na osteointegrację [12][13]. Założyłem, że modyfikacja piaskowanej i trawionej kwasem (ang. sandblasted and acid-etched, SLA), powierzchni elementu tytanowego poddana dalszej obróbce poprzez plazmowe utlenienie

elektrolityczne i obróbkę w niskociśnieniowej plazmie tlenowej pozwoli na uzyskanie powierzchni charakteryzującej się lepszymi parametrami biologicznymi niż obecnie powszechnie stosowane powierzchnie implantu. Zaprojektowałem i przeprowadziłem interdyscyplinarne badania *in vitro*, które miało na celu ocenę przyszłego potencjału klinicznego eksperymentalnych powierzchni implantów (publikacja C4). Badanie łączyło inżynierię materiałową, chemiczną i biomedyczną.

Oprócz wspomnianych powyżej badań klinicznych z wykorzystaniem krótkich implantów i badań podstawowych *in vitro* oceniających potencjał kliniczny nowych eksperymentalnych powierzchni tytanowych implantów, moje poszukiwania skutecznych metod leczenia implantologicznego poszerzyłem o badania dotyczące modyfikacji tkanek miękkich okołowszczepowych. Podałem ocenie technikę zabiegową i materiał - ksenogenną matrycę kolagenową stanowiącą nowy substytut tkanki miękkiej. Badanie wniosło istotne, nowe informacje pomocne przy wyborze odpowiedniego leczenia (publikacja C2). Na podstawie badań własnych i dostępnej literatury z zakresu tkanek miękkich otaczających implant przyjąłem, że oprócz morfologii samych tkanek istotny wpływ na wynik leczenia może mieć charakterystyka fizyko-chemiczna elementu przedziąsłowego znajdującego się w bezpośrednim kontakcie z tkankami miękkimi przyzębia (np. szyjka implantu lub tytanowy łącznik implantu), którego powierzchnia może wpływać na tworzenie bariery biologicznej [14][15]. Istotą moich dalszych prac badawczych w zakresie modyfikacji tkanki miękkiej była poprawa adhezji fibroblastów do powierzchni dodziąsłowych, aby w sposób selektywny wpłynąć na aktywność i wzorce wzrostu fibroblastów. Zaprojektowałem i przeprowadziłem materiałowe badanie *in vitro*, które miało na celu ocenę przyszłego potencjału klinicznego eksperymentalnych powierzchni dodziąsłowych (publikacja C3).

Wyniki badań opublikowałem i stanowią one podstawę mojego osiągnięcia naukowego.

W publikacjach stanowiących moje osiągnięcie naukowe postawiłem następujące cele badawcze:

- Długoterminowa ocena skuteczności leczenia implantologicznego z zastosowaniem krótkich implantów stomatologicznych (publikacja **C1**).
- Ocena skuteczności augmentacji tkanek miękkich wokół implantów w strefie estetycznej z wykorzystaniem przeszczepu podnabłonkowej tkanki łącznej i ksenogennej matrycy kolagenowej (publikacja **C2**).
- Ocena eksperymentalnych powierzchni dla dodziąsłowych elementów implantów stomatologicznych, poddanych utlenianiu anodowemu i obróbce w niskociśnieniowej plazmie tlenowej (publikacja **C3**).
- Ocena eksperymentalnych powierzchni dla implantów stomatologicznych wykonanych z tytanu i jego stopu Ti6Al4V zmodyfikowanych poprzez poddanie ich plazmowemu utlenianiu elektrolitycznemu i obróbce w niskociśnieniowej plazmie tlenowej (publikacja **C4**).

Poniżej omówiłem publikacje C1-C4

C1. Długoterminowa ocena skuteczności leczenia implantologicznego z zastosowaniem krótkich implantów stomatologicznych.

Celem badania (publikacja **C1**) była długoterminowa (siedmioletnia) obserwacja pacjentów, u których w ramach randomizowanego badania klinicznego (ang. randomised clinical trial, RTC) przeprowadzono ocenę skuteczności leczenia implantologicznego z zastosowaniem krótkich implantów stomatologicznych.

Zastosowano randomizację w celu alokacji uczestnika badania do grupy badanej, w której stosowano nową metodę terapeutyczną - krótkie implanty, bądź do grupy kontrolnej, w której stosowano standardową metodę leczenia - implanty o regularnej długości z jednoczesnym podniesieniem dna zatoki szczękowej. Wszyscy pacjenci wyrazili dwie pisemne zgody: Pierwsza dotyczyła ogólnej zgody na wszczepienie implantów stomatologicznych, a druga zgoda obejmowała udział w badaniu. Badanie, a następnie dalsza obserwacja pacjentów zostały przeprowadzone zgodnie z Deklaracją Helsińską i zasadami Dobrej Praktyki Badań Klinicznych (ang. good clinical practice, GCP). Protokół badania RTC, a następnie protokół, w ramach którego prowadzono długoterminową obserwację jego uczestników, został zaakceptowany przez lokalną komisję bioetyczną Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu (UMW) (nr 572/2018). Badanie i dalsza obserwacja jego uczestników były przeprowadzone w ramach grantu klinicznego (**GK3**), a następnie w ramach działalności Katedry i Zakład Chirurgii Stomatologicznej UMW, gdzie pełniłem funkcję głównego badacza.

Szczegóły dotyczące przeprowadzonych interwencji medycznych i badania pacjentów opisano we wcześniejszych publikacjach **P¹10** i **P¹11** i w **C1**. Pokrótce, w badaniu wzięło udział 30 pacjentów (20 kobiet, 10 mężczyzn) z częściowym brakiem uzębienia w bocznym odcinku szczęki. Pacjenci byli alokowani losowo do dwóch grup:

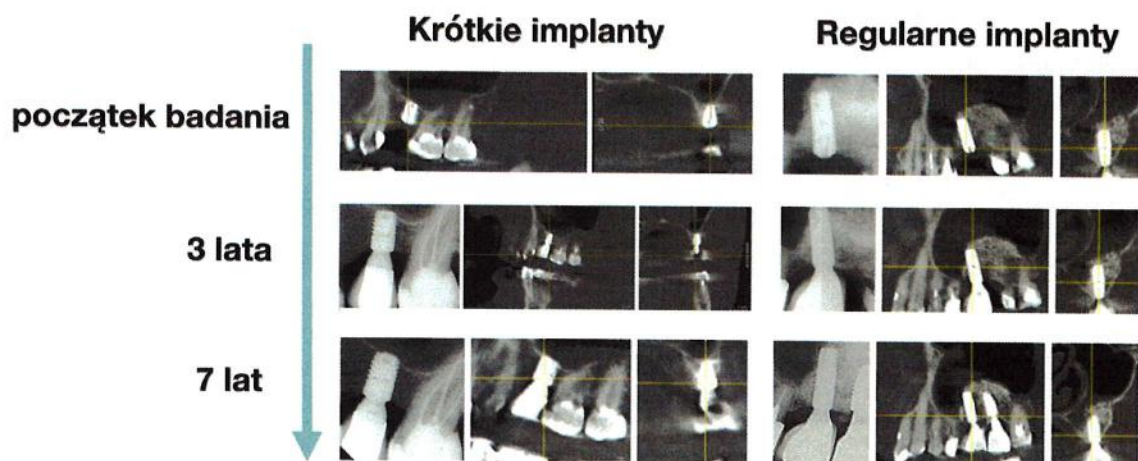
W grupie badanej G1, w której było 15 pacjentów zastosowano krótkie implanty (Astra OsseoSpeed™ L6mm Ø4mm, obecnie Dentsply Sirona Implants, Mölndal, Szwecja) umieszczone bez zabiegu podniesienia zatoki szczękowej w całości w kości własnej pacjenta;

W grupie kontrolnej G2, w której było 15 pacjentów zastosowano regularnej długości implanty (Astra OsseoSpeed™ L11 Ø4 mm i L13 Ø4 mm, obecnie Dentsply Sirona Implants, Mölndal, Szwecja), z zabiegiem podniesienia dna zatoki szczękowej z dojścia bocznego i zastosowaniem

ksenogennego materiału Geistlich Bio-Oss® (Geistlich AG, Wolhusen, Szwajcaria) oraz membrany kolagenowej Bio-Gide® (Geistlich AG, Wolhusen, Szwajcaria).

Głównym celem badania była długoterminowa ocena skuteczności leczenia implantologicznego z zastosowaniem krótkich implantów stomatologicznych. Skuteczność leczenia wyrażono jako utrzymanie implantów w czasie siedmioletniej obserwacji. Dodatkowym celem badania była ocena radiologiczna ubytku kości wokół implantu. Wykonane procedury obejmowały ocenę grubości tkanki miękkiej, ubytku kości brzeżnej w okolicy implantu, a także krwawienia przy sondowaniu (ang. bleeding on probing, BOP) i głębokość sondowania (ang. probing depth, PD) w czterech miejscach (mezjalnym, dystalnym, policzkowym, językowym) oraz występowanie powikłań technicznych (m.in. odcementowanie korony implantu) i biologicznych (m.in. zapalenie okołowszczepowe, ang. peri-implantitis). W badaniu przyjęto kryteria oceny zapalenia okołowszczepowego, według Derksa i wsp. [16], które definiują implanty objęte chorobą gdy wykazują krwawienie przy sondowaniu i utratę kości w okolicy platformy implantu >2 mm. Grubość tkanki miękkiej (ang. soft tissue thickness, STT) otaczającej implant została zbadana za pomocą aparatu ultrasonograficznego (ang. ultrasonography, USG) Pirop®; Echoson, Puławy, Polska) zgodnie z metodą opisaną przez nasz zespół [17]. Badanie radiologiczne miało na celu ocenę utraty kości brzeżnej wyrostka zębodołowego w okolicy implantu (ang. marginal bone loss, MBL) i obejmowało badanie tomografii komputerowej o wiązce stożkowej (ang. Cone Beam computer tomography, CBCT) (Galileos D3437, Sirona Dental Systems GmbH, Bensheim, Niemcy) oraz zdjęcie wewnątrzustne wykonane metodą kąta prostego z pozycjonerem (Visualix eHD, Gendex Dental Systems, Des Pla, IL, USA).

W badaniu zaobserwowano niższy wskaźnik utrzymania implantów krótkich w porównaniu do implantów o regularnej długości. Po siedmiu latach obserwacji od momentu wprowadzenia implantu łącznie 28 implantów (G1 n=13, G2 n=15) pozostało zintegrowanych z kością. Doszło to utraty 2 implantów krótkich w grupie badanej (G1) co skutkowało 87% wskaźnikiem utrzymania implantu w grupie krótkich implantów G1 i 100% utrzymania implantów w grupie o regularnej długości implantów G2. Dla obu grup zaobserwowano niskie wartości MBL wynoszące 0.50mm i 0.52mm, odpowiedni dla G1 i G2; różnica między grupami nie była istotna statystycznie (Ryc. 1).



Ryc. 1. Obrazy radiologiczne przedstawiają wybrany przypadek dla implantów krótkich i implantów o regularnej długości. Badanie tomografii komputerowej o wiązce stożkowej (ang. Cone Beam computer tomography, CBCT) oraz zdjęcia radiologiczne celowane wewnątrzustne.

Wyniki badań **C1** różnią się od wyników 3 letniej obserwacji pacjentów (publikacje **P¹⁰** i **P¹¹**), które wskazywały na taki sam (100%) wskaźnik utrzymania krótkich implantów i implantów o regularnej długości. W dyskusji publikacji **C1** omówiono szczegółowo potencjalne czynniki i ograniczenia, które mogły wpłynąć na wynik tej siedmioletniej obserwacji. Należy jednak zaznaczyć, że pomimo gorszego utrzymania krótkich implantów, ich zastosowanie jest nadal akceptowalną metodą leczenia. Tego rodzaju implanty mogą być zarekomendowane dla pacjentów, którzy nie chcą lub nie mogą mieć wykonanych procedur regeneracyjnych, u których byłyby one niezbędne przy stosowaniu implantów o regularnej długości.

C2. Ocena skuteczności augmentacji tkanek miękkich wokół implantów w strefie estetycznej z wykorzystaniem przeszczepu podnabłonkowej tkanki łącznej i ksenogennej matrycy kolagenowej.

Odpowiednie parametry tkanki łącznej dziąsła są ważnym kryterium sukcesu w stomatologicznej chirurgii rekonstrukcyjnej. Dobra jakość tkanki miękkiej warunkuje nie tylko możliwość uzyskania pełnego pierwotnego zamknięcia rany podczas zabiegu odbudowy ubytku kostnego, ale także zapewnia skuteczne leczenie implantologiczne. Ponadto tkanki miękkie zapewniają właściwy profil wyłaniania uzupełnienia opartego na implantach, co daje możliwość osiągnięcia oczekiwanych rezultatów estetycznych. W dłuższej perspektywie, prawidłowa szerokość i grubość zrogowaciałego dziąsła wokół implantu jest kluczowym parametrem zapewniającym stabilne w czasie wyniki leczenia. Linkevicius i wsp. [18] zaobserwowali, że grubość tkanki miękkiej w okolicy implantu może znacząco wpływać na brzezną utratę kości (MBL) wokół implantów. Metaanaliza Suárez-López del Amo i wsp. [19] potwierdziła, że 2 mm powinno stanowić minimalną grubość tkanek miękkich.

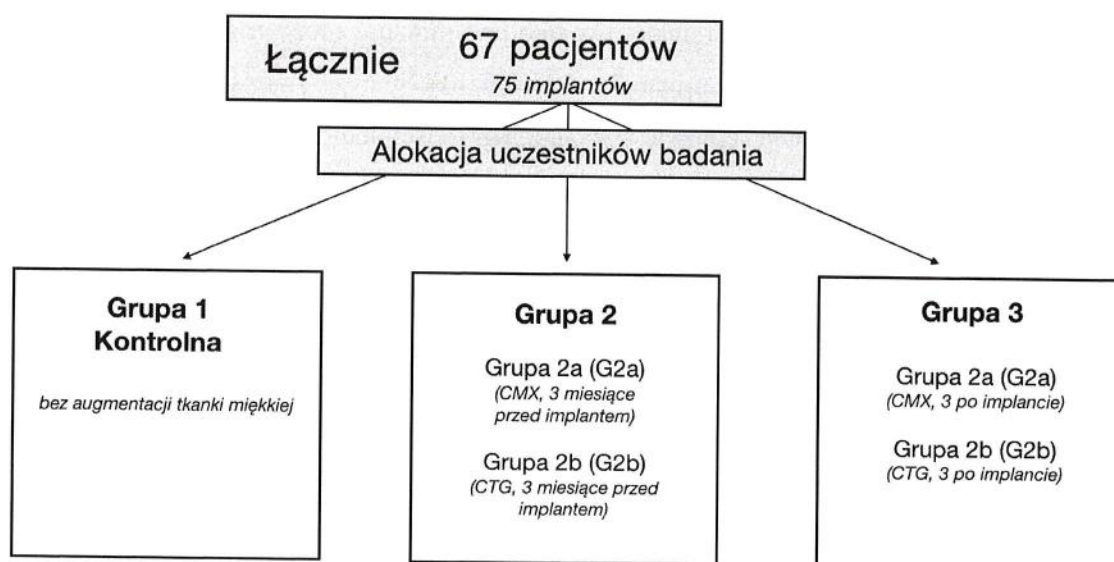
Celem badania (praca **C2**) była długoterminowa (pięcioletnia) ocena skuteczność i bezpieczeństwo stosowania w praktyce medycznej procedur augmentacji tkanki miękkiej z użyciem kolagenowej matrycy ksenogennej (xenogeneic collagen matrix, CMX) Geistlich Mucograft® (Geistlich Pharma AG, Wolhusen, Szwajcaria) oraz podnabłonkowego przeszczepu tkanki łącznej (connective tissue graft, CTG) u pacjentów w ramach randomizowanego badania klinicznego (ang. randomised clinical trial, RTC). Drugorzędnym celem była ocena wpływu grubości tkanki miękkiej na brzezną utratę kości w okolicy implantu.

Zastosowano randomizację w celu alokacji uczestnika badania do grup badanych, w których stosowano interwencję medyczną w postaci zabiegu augmentacji dziąsła (2 metody) - bądź do grupy kontrolnej - w której nie stosowano augmentacji dziąsła w okolicy implantu.

Wszyscy pacjenci wyrazili dwie pisemne zgody: pierwsza dotyczyła ogólnej zgody na wszczepienie implantów stomatologicznych, a druga zgoda obejmowała udział w niniejszym badaniu. Badanie, a następnie dalsza obserwacja pacjentów zostały przeprowadzone zgodnie z Deklaracją Helsińską i zasadami GCP. Protokół badania RTC, a następnie protokół, w ramach którego przeprowadzono długoterminową ocenę, został zaakceptowany przez lokalną komisję bioetyczną Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu (UMW) (numer 217/2012 oraz numer 861/2021). Badanie, a następnie dalsza obserwacja pacjentów były przeprowadzone w ramach

grantu klinicznego (**GK2**) i działalności Katedry Chirurgii Stomatologicznej UMW, w których pełniłem funkcję badacza. Opisane w publikacji **C2** wyniki dotyczą pięcioletniej obserwacji pacjentów objętych badaniem, którą przeprowadziłem w ramach grantu klinicznego (**GK7**).

Szczegóły dotyczące przeprowadzonych wcześniej interwencji medycznych i badania opisano w publikacji **C2**. Pokróćce, w badaniu wzięło udział 67 pacjentów (42 kobiety i 25 mężczyzn), wprowadzono 75 implantów. Pacjenci byli alokowani losowo do trzech grupy, w zależności od metody augmentacji dziąsła (CMX i CTG) i podgrup, w zależności od czasu przeprowadzenia zabiegu augmentacji tkanki miękkiej względem wprowadzenia implantu (3 miesiące przed wprowadzeniem implantu oraz 3 miesiące po wprowadzeniu implantu) - Ryc. 2. U wszystkich pacjentów zastosowano ten sam implant Conelog (Camlog Biotechnologies AG, Szwajcaria).

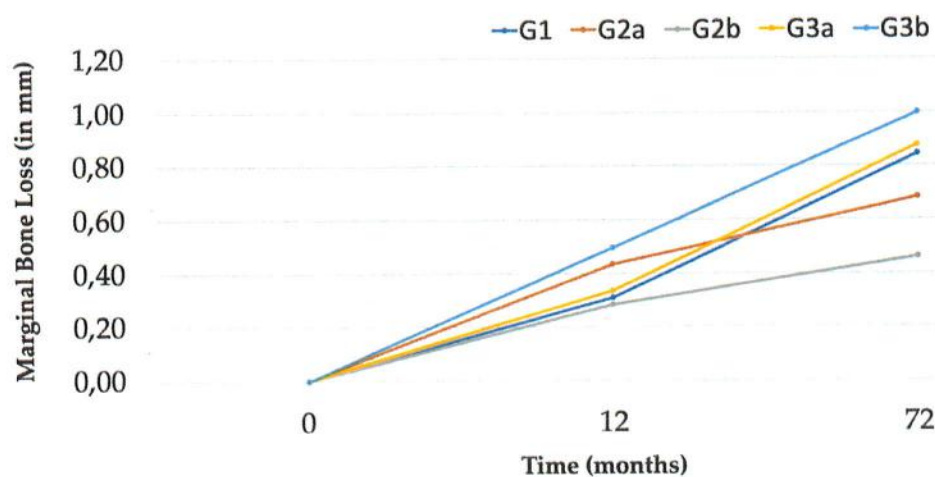


Ryc. 2. Alokacja uczestników do grup i podgrup. CTG podnabłonkowa tkanka łączna z podniebienia, CMX kolagenowa matryca ksenogenna Geistlich Mucograft.

Głównym celem końcowym była kliniczna ocena utrzymania implantu w czasie oraz ocena kliniczna przyrostu grubości tkanki miękkiej w czasie badania. Dodatkowo, celem była ocena radiologiczna ubytku kości w okolicy implantu. Wykonane procedury obejmowały ocenę grubości tkanki miękkiej, ubytku kości brzeżnej w okolicy implantu, a także ocenę krwawienia przy sondowaniu (ang. bleeding on probing, BOP) i głębokości sondowania (ang. probing depth, PD) oraz występowania powikłań technicznych (m.in. uszkodzenia korony) i biologicznych (m.in. zapalenie okołowszczepowe). W badaniu przyjęto kryteria oceny

zapalenia okołowszczepowego, według Derksa i wsp. [16], które definiują implanty objęte chorobą gdy wykazują krwawienie przy sondowaniu i utratę kości w okolicy platformy implantu >2 mm. Grubość tkanki miękkiej (ang. soft tissue thickness, STT) otaczającej implant została zbadana za pomocą aparatu ultrasonograficznego (USG) Pirop® (Echoson, Puławy, Polska), zgodnie z metodą opisaną wcześniej przez nasz zespół [17]. Badanie radiologiczne miało na celu ocenę MBL, obejmowało punktowe zdjęcie radiologiczne wewnątrzustne wykonane metodą kąta prostego z pozycjonerem (Visualix eHD, Gendex Dental Systems, Des Pls, IL, USA).

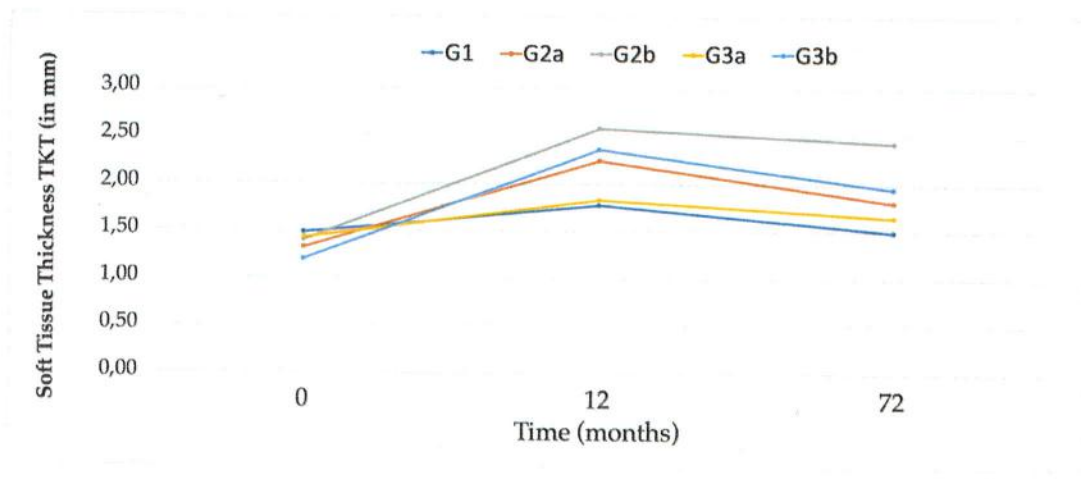
Ogólny wskaźnik utrzymania implantów w badaniu wynosił 100% dla wszystkich grup w pięcioletniej obserwacji. We wszystkich grupach obserwowano stopniową utratę MBL w okresie obserwacji (Ryc. 3). Najniższe wartości MBL=0.3mm zaobserwowano w grupie G2b (CTG 3 miesiące przed leczeniem implantologicznym); najwyższe wartości MBL=0.80 mm zaobserwowano w grupie G3a (CMX 3 miesiące po leczeniu implantologicznym). Nominalnie lepsze parametry dla MBL uzyskano w grupach, w których zabieg na tkankach miękkich wykonano 3 miesiące przed wprowadzeniem implantu; różnice między grupami nie były istotne statystycznie.



Ryc. 3. Zmiana MBL (w milimetrach) w poszczególnych grupach. Obserwacja od wartości wyjściowej do 5 lat. Uproszczony wykres

We wszystkich grupach zaobserwowano przyrost grubości tkanki miękkiej. W pięcioletnim okresie obserwacji, największy wzrost grubości o 1.035 mm (SD = 0.73 mm) zaobserwowano w grupie G2b (CTG 3 miesiące przed wszczepieniem implantu). Porównując grubości tkanki miękkiej pod względem przyrostu grubości w milimetrach uszeregowano od najmniejszego do

największego przyrostu grubości: bez augmentacji (0.018 mm) < CMX przed (0.226 mm) < CMX po (0.486 mm) < CTG po (0.76mm) < CTG przed (1.035 mm). Istotne statystycznie różnice w przyroście grubości tkanek miękkich zaobserwowano pomiędzy grupami G1 vs. G2b (brak augmentacji dziąseł vs. CTG przed), G1 vs. G3b (brak augmentacji vs. CTG po) oraz G2b vs. G3a (CTG przed vs. CMX po).



Ryc. 4 Zmiana grubości tkanki miękkiej TKT (w milimetrach) w poszczególnych grupach. Obserwacja od wartości wyjściowej do 5 lat. Uproszczony wykres.

Oceniając wpływ grubości tkanki miękkiej na zanik kości nie stwierdzono istotnej statystycznie korelacji pomiędzy grubością tkanki a ubytkiem kości brzeżnej.

Po pięcioletniej obserwacji można wywnioskować, że najbardziej skuteczną metodą augmentacji dziąsła wyrażoną jako przyrost grubości tkanki miękkiej jest zastosowanie przed leczeniem implantologicznym przeszczepu podnabłonkowej tkanki łącznej z podniebienia.

C3. Ocena eksperymentalnych powierzchni dla dodziąsłowych elementów implantów stomatologicznych, poddanych utlenianiu anodowemu i obróbce w niskociśnieniowej plazmie tlenowej.

Tytan (Ti) dominuje we współczesnej implantologii stomatologicznej ze względu na jego właściwości fizykochemiczne. Ti cechuje się małą gęstością, a zarazem dużą wytrzymałością mechaniczną. Tytan jest uważany za pierwiastek inertny dla organizmów żywych, a w obecności źródła tlenu samoistnie pokrywa się warstwą tlenkową i uzyskuje zdolność do osteointegracji [4]. Przeddziąsłowy element implantu pod wpływem mikroflory jamy ustnej może zostać skolonizowany przez bakterie, w tym periopatogeny [20]. Długoterminowa skuteczność leczenia implantologicznego wymaga m.in. utworzenia bariery tkanki miękkiej. Uszczelnienie biologiczne (ang. biological seal) w miejscu połączenia tkanki miękkiej i implantu lub komponentu przeddziąsłowego pracy protetycznej jest tworzone przez nabłonek i tkankę łączną oraz izoluje implant wraz z otaczającą go kością od środowiska jamy ustnej. Zmniejsza to przenikanie bakterii z biofilmu jamy ustnej, a w konsekwencji ogranicza ryzyko wystąpienia peri-implantitis i utraty kości. W ubiegłych latach prowadzono badania dotyczące właściwości powierzchni implantów, m.in. dotyczące ich mikrotopografii, w celu poprawy ich przyczepności do tkanek miękkich oraz zapobiegania tworzenia się biofilmu bakteryjnego. Stosowane dotychczas gładkie łączniki, zostały ostatecznie zastąpione łącznikami o bardziej chropowatej powierzchni. Powodem były wyniki badań histologicznych tkanek pozyskanych od ludzi i zwierząt, wykazujące, że umiarkowanie szorstkie powierzchnie mogą sprzyjać integracji tkanek miękkich [21][22]. Dalsza ewolucja powierzchni dodziąsłowych, jak w przypadku poddanej obróbce laserem powierzchni Laser-Lok® (Biohorizons, Birmingham, AL, USA) miała na celu selektywny wpływ na aktywność i wzorce wzrostu fibroblastów [15][23].

Powierzchnia implantu tytanowego pokryta jest cienką warstwą dwutlenku tytanu TiO_2 , który może występować w trzech odmianach krystalicznych (rutyl, brookit i anataz) różniących się aktywnością biologiczną [24][25]. Utlenianie anodowe (anodowanie) i obróbka termiczna wykazały zdolność do tworzenia krystalicznej warstwy TiO_2 na powierzchni czystego tytanu lub jego stopów [26]. Chociaż do niedawna uważano, że możliwości rozwoju mikrotopografii powierzchni implantów osiągnęły już swoje granice, obecnie wiele wysiłków poświęca się badaniom w zakresie właściwości chemicznych i elektrochemicznych powierzchni. Obejmują one odporność na korozję, zwilżalność powierzchni, grubość warstwy dwutlenku tytanu (TiO_2). Zauważono, że wzrost hydrofilności powierzchni implantu może promować adhezję komórek,

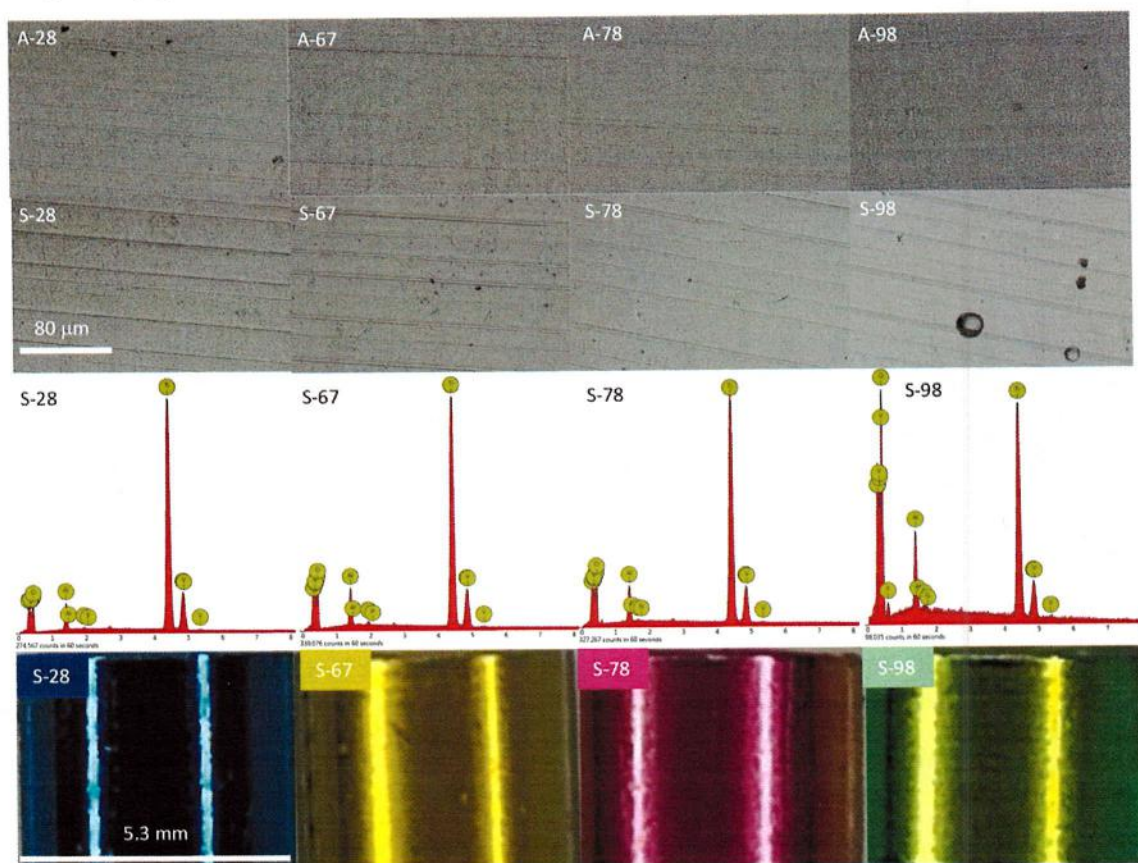
a ujemny ładunek elektryczny, oprócz zwiększenia zwilżalności powierzchni, sprzyja różnicowaniu i adhezji mezenchymalnych komórek macierzystych (MSC). Co więcej, odpowiednia grubość warstwy TiO_2 odgrywa rolę w adhezji komórek i właściwościach antybakteryjnych. Do modyfikacji powierzchni implantu można zastosować obróbkę w plazmie. Zależnie od środowiska w jakim prowadzony jest proces obróbki, plazma może znacząco zmienić właściwości fizykochemiczne powierzchni metalowych, takie jak właściwości chemiczne powierzchni, chropowatość, zwilżalność, ładunek powierzchniowy i krystaliczność, które odgrywają ważną rolę w biologicznej odpowiedzi materiałów medycznych [27]. Obróbkę w plazmie można prowadzić na dwa sposoby - termiczny (gorący) lub zimny (niskociśnieniowy) [28][29]. W ostatnim czasie zimna plazma została opisana jako przydatne narzędzie dla nanotechnologii [30]. Uważa się, że dzięki tej modyfikacji można osiągnąć lepszą adhezję i żywotność fibroblastów na powierzchni biomateriału, co ostatecznie może spowodować zmianę charakterystyki połączenia tkanek wokół implantu.

Celem pracy **C3** była ocena wpływu zmodyfikowanych powierzchni dodziąsłowych elementów implantów stomatologicznych - nowej, eksperymentalnej warstwy anodowej z lub bez obróbki niskociśnieniową plazmą tlenową (ang. oxygen plasma, OP), na żywotność ludzkich fibroblastów dziąsłowych, oraz linii komórek jajnika chomika chińskiego w badaniach *in vitro*. Z zastosowaniem wspomnianych linii komórkowych oceniono cytotoksyczność, cytokompatybilność i adhezję komórek do zmodyfikowanych powierzchni. Powierzchnie implantów scharakteryzowano pod względem morfologii i składu chemicznego oraz przeprowadzono elektrochemiczne badania korozyjne.

Prace badawcze wykonałem przy współpracy (**W3**) z Katedrą Chemii Nieorganicznej, Analitycznej i Elektrochemii Politechniki Śląskiej w Gliwicach oraz (**W4**) Laboratorium Hodowli Komórkowych i Terapii Zaawansowanych Uniwersytetu Przyrodniczego we Wrocławiu, gdzie w ramach tego badania odbyłem 2 miesięczny staż naukowy i czynnie uczestniczyłem w badaniach *in vitro*.

Badaniu poddano tytanowe elementy wykonane ze stopu tytanu (Ti6Al4V). Próbki stopu tytanu anodowano (próbki A), a następnie połowę próbek dodatkowo potraktowano niskociśnieniową plazmą tlenową (próbki S). Anodowanie przeprowadzono przy czterech napięciach: 28 V i 67 V w roztworze na bazie H_3PO_4 , a 78V i 98 V w roztworze na bazie Na_2SiO_3 i NH_4F . Po tym procesie na powierzchniach próbek uzyskano powłoki tlenkowe o różnej barwie (Ryc 5). Badania z zastosowaniem skaningowego mikroskopu elektronowego wyposażonego w spektrometr dyspersji energii promieniowania rentgenowskiego (SEM-EDS, z ang. scanning electron microscope- energy-dispersive X-ray spectroscopy) wykazało, że próbki anodowane

przy 28, 67 i 78 voltach były morfologicznie nie do odróżnienia od siebie (ryc. 5). Zastosowanie wyższego napięcia spowodowało jednak pojawienie się porów, co mogło być efektem rozpoczęcia procesu plazmowego utleniania elektrochemicznego. Proces utleniania anodowego doprowadził do wbudowania w warstwę tlenkową utworzoną na stopie Ti-6Al-4V pierwiastków obecnych w elektrolicie, odpowiednio fosforu, krzemu i fluoru. Stężenia tych pierwiastków kształtowały się na poziomie poniżej 0,3%, co jest charakterystyczne dla klasycznego anodowania. Morfologia próbek „S” traktowanych niskociśnieniową plazmą tlenową nie różniła się od morfologii próbek wyłącznie anodowanych (Ryc. 5). Zaobserwowano jednak wzrost stężenia tlenu na powierzchni próbek S (o około 1%-szczegóły w publikacji C3, tabela 2.), co potwierdza doniesienia, że ten rodzaj obróbki pozwala na zwiększenie stopnia utlenienia tytanu do TiO_2 , to z kolei może mieć pozytywny wpływ na zwiększoną cytokompatybilność [26][31].



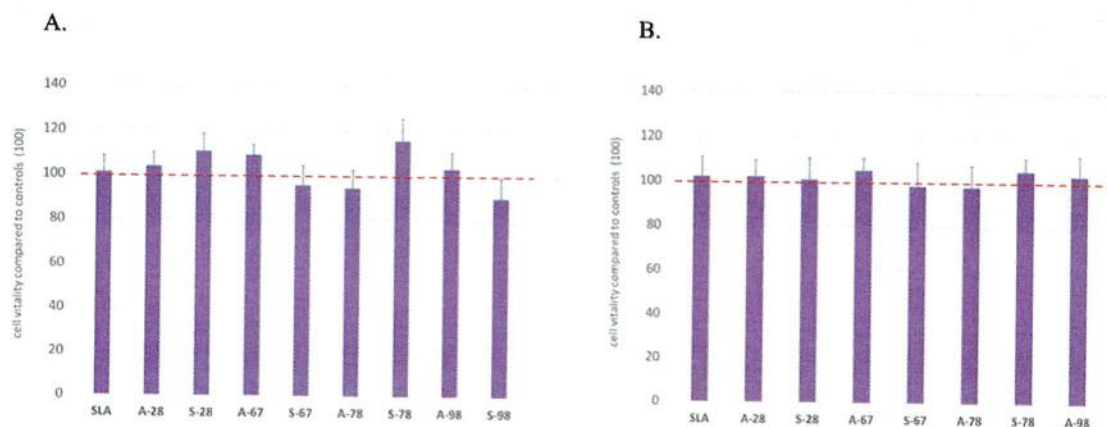
Ryc 5. Przykładowe obrazy SEM, widma EDX i makrofotografie wybranych próbek. Próbkę po procesie anodowania (próbki „A”) oraz po dodatkowej obróbce plazmą tlenową (próbki „S”).

Do analizy związków chemicznych na badanych powierzchniach wykorzystano również spektroskopię Ramana. Powierzchnia implantów anodowanych „A” miała ten sam skład

chemiczny co powierzchnia implantów anodowanych a następnie poddanych obróbce plazmą tlenową „S”. W niektórych przypadkach zarejestrowano obszary o większej zawartości węgla w porach. Szczegółowe wyniki analizy zamieszczono w publikacji **C3-rozdział 3.1**.

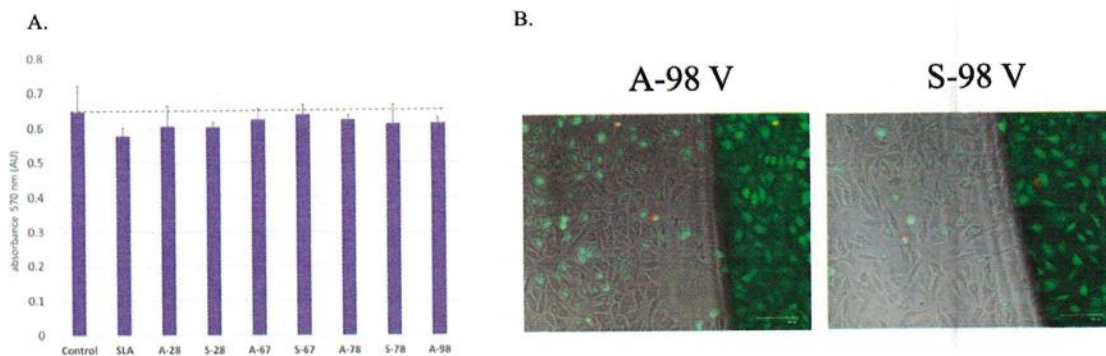
Wyniki badania korozyjnego przeprowadzonego zgodnie z normą ISO 10993-15 wykazały, iż wszystkie badane próbki tytanu cechują się bardzo dobrą odpornością korozyjną, a ich właściwości elektrochemiczne są zbliżone. Największą odporność korozyjną zaobserwowano jednak dla próbek A-78 V, jak i S-78 V (najwyższe wartości E_{OCP} , ang. open-circuit potential, pol. potencjał obwodu otwartego, odpowiednio 0,134 i 0,087 V).

Badania cytotoksyczności *in vitro* przeprowadzono zgodnie z zapisami normy: ISO 10993-5 [32]. Nie stwierdzono działania cytotoksycznego badanych ekstraktów pozyskanych z próbek eksperymentalnych powierzchni w stosunku do badanych linii komórkowych: HGF i CHO (Ryc 6.). Oceniono również morfologię komórek dla obu linii zgodnie ze specyfikacjami dla każdej z nich. W hodowlach nie stwierdzono zmian w morfologii komórek, obecności wakuoli, fragmentacji błony komórkowej ani obecności innych zmian cytopatycznych.



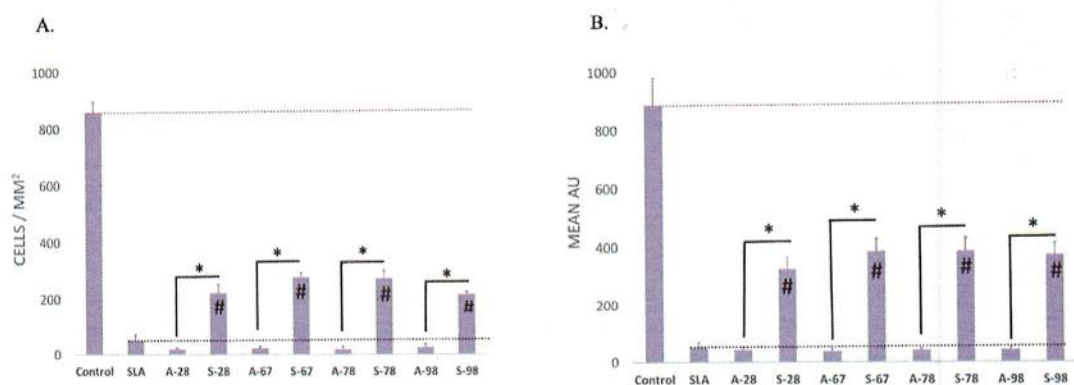
Ryc. 6. Badanie cytotoksyczności *in vitro* ekstraktów pozyskanych z próbek eksperymentalnych powierzchni w stosunku do linii HGF (a) i CHO (b). Żywotność komórek HGF i CHO wyrażono jako procent komórek traktowanych ekstraktami w stosunku do kontroli negatywnej – komórek nietraktowanych badanymi ekstraktami. Słupki błędów pokazują średnie \pm SD dla $n \geq 5$. Nie zaobserwowano statystycznie istotnego spadku żywotności hodowli w porównaniu z kontrolą ($p < 0,05$).

Również badania oceniające bezpośredni kontakt próbek A i S z komórkami z linii CHO nie wykazały aktywności cytotoksycznej badanych materiałów (Ryc. 7)

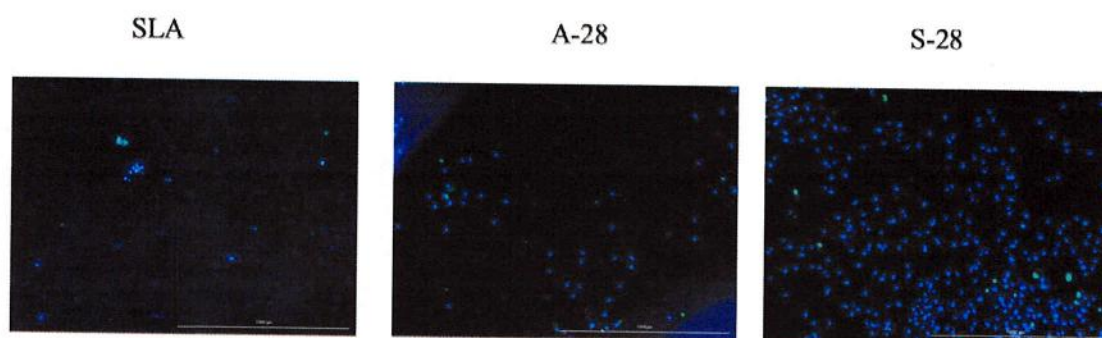


Ryc. 7. A) Wyniki testu MTT dla kohodowli komórek linii CHO z materiałami testowymi. Wyniki są średnimi z pięciu niezależnych eksperymentów. Nie było statystycznie istotnego spadku żywotności hodowli w porównaniu z kontrolą ($p < 0,05$). B) Przykładowe mikrofotografie (więcej w publikacji C3) komórek linii CHO rosnących razem z materiałem testowym. Żywe komórki fluoryzują na zielono, martwe komórki fluoryzują na czerwono. Widoczny wzrost komórek w pobliżu materiału. Powiększenie obiektywu 20 \times , mikroskop EVOS FL.

Istotne różnice między próbkami A i próbkami S zaobserwowano w teście oceniającym adhezję i proliferację ludzkich fibroblastów na powierzchniach badanych materiałów (Ryc. 8, 9). Jako kontrolę pozytywną zastosowano modyfikowany polistyren, a jako powierzchnię referencyjną powierzchnię piaskowaną i trawioną kwasem (ang. sandblasted and acid-etched, SLA). Analizowano liczbę komórek w przeliczeniu na mm² oraz odnotowaną średnią wartość fluorescencji (mean AU). Analiza tych dwóch parametrów wynikała z możliwości wystąpienia błędów w przypadku gęstego wzrostu komórek w postaci kolonii.

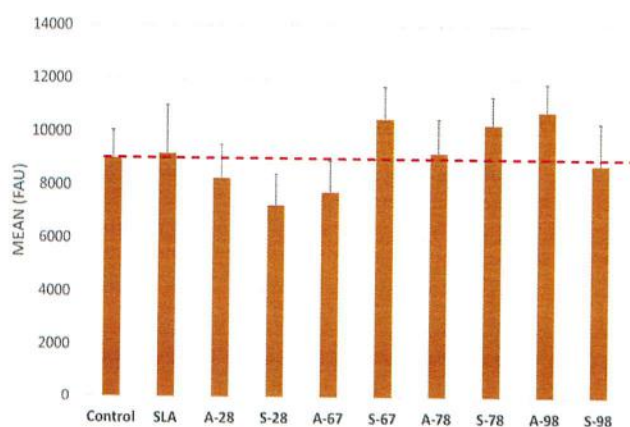


Ryc. 8 Adhezja i proliferacja ludzkich fibroblastów na zmodyfikowanych powierzchniach po 72 h inkubacji: (A) liczba komórek na mm² powierzchni testowej, (B) średnia wartość fluorescencji w jednostkach AU mierzona z powierzchni 1mm². *Różnica istotna statystycznie ($p < 0,05$) w porównaniu z kontrolą referencyjną SLA (ang. sandblasted, acid-etched) oraz między próbkami A i S oznaczonymi „#”



Ryc. 9. Przykładowa mikrofotografia przedstawiająca wzrost komórek na badanych powierzchniach (SLA, A-28 i S-28). Barwienie żywo-martwe: niebieskie żywe komórki i zielone martwe komórki; 10-krotne powiększenie; mikroskop EVOS FL.

W celu potwierdzenia bezpieczeństwa badanych eksperymentalnych powierzchni i wykluczenia ich negatywnego wpływu na komórki oceniono poziom wolnych rodników tlenowych (ROS) generowanych w komórkach NHGF inkubowanych z badanym materiałem. Wyniki badania nie wykazały istotnego statystycznie wzrostu ROS przy zastosowaniu próbek A i S w porównaniu do kontroli i SLA (Ryc. 10)



Ryc. 10. Wyniki badania oceniającego indukcję stresu oksydacyjnego (ROS) w komórkach NHGF inkubowanych z ekstraktami z badanych próbek A i S. Wyniki są średnimi z pięciu niezależnych eksperymentów, przedstawionymi jako średnie wartości fluorescencji. Nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic komórek inkubowanych z badanymi próbkami w porównaniu do kontroli i SLA ($p < 0,05$).

Wyniki przeprowadzonych badań w pracy **C3** ukazują, że zastosowane procedury obróbki powierzchni stopu Ti6Al4V polegające na anodowaniu, a następnie obróbce niskociśnieniową plazmą tlenową pozwalają otrzymać biomateriał charakteryzujący się brakiem cytotoksyczności, charakteryzujący się kilkukrotnie wyższą zdolnością do adhezji i proliferacji fibroblastów dziąsłowych na swojej powierzchni w stosunku do materiałów referencyjnych, co

zachęca do prowadzenia dalszych badań w celu oceny dodatkowych aktywności biologicznych. Wyniki zachęcaj również do badań z udziałem zwierząt i ludzi w celu potwierdzenia naszych doniesień z badań *in vitro*, mających na celu finalnie rejestrację wyrobu medycznego i wprowadzenie go praktyki klinicznej.

C4. Ocena eksperymentalnych powierzchni dla implantów stomatologicznych wykonanych tytanu i jego stopu Ti6Al4V zmodyfikowanych poprzez poddanie ich plazmowemu utlenianiu elektrolitycznemu i obróbce niskociśnieniową plazmą tlenową.

Tytanowe implanty stomatologiczne są uważane za złoty standard współczesnej implantologii stomatologicznej. Powierzchnia implantów stomatologicznych może być rozpatrywana pod względem chemicznym i fizycznym (topografia). Właściwości powierzchni implantu stomatologicznego mają decydujący wpływ na proces osteointegracji implantu, który definiowany jest jako bezpośrednie strukturalne i czynnościowe połączenie pomiędzy uporządkowaną, żywą kością i powierzchnią obciążonego wszczepu [1][2][3][33]. Skład chemiczny powierzchni implantu wraz z fizycznymi parametrami mikrotopografii powierzchni, takimi jak chropowatość i zwilżalność regulują interakcje komórkowe prowadzące do osteointegracji implantu z kością [34].

W celu porównania topografii powierzchni różnych implantów można zastosować matematyczne i fizyczne metody opisowe. Typowy fizyczny opis topografii powierzchni implantu jest opisany przez parametry chropowatości: Ra, Rz, Sa. Stopień chropowatości oznaczony jako Ra (chropowatość średnia) jest średnią miarą wartości odchylenia poszczególnych punktów powierzchni w stosunku do wybranej płaszczyzny odniesienia [4]. Rz określa się jako maksymalną chropowatość pionową, a Sa jest parametrem wyrażającym bezwzględną wartość różnicy wysokości każdego punktu w stosunku do średniej arytmetycznej powierzchni [4][35][36][37][38]. Chropowatość powierzchni Sa o wartościach pomiędzy 1 μm a 2 μm wydaje się być optymalna, jednak mechanizmy stojące za optymalną odpowiedzią kości na ten poziom Sa pozostają w dużej mierze nieznane [13][33]. Wśród metod matematycznych obok analizy tekstury (ang. texture analysis, TA) można wymienić analizę wymiaru fraktalnego (ang. fractal dimension, FD) stosowaną w ocenie topografii powierzchni. Analiza FD może być zastosowana do opisu nieregularnych, skomplikowanych powierzchni lub kształtów. Analiza wymiaru fraktalnego (FDA) została opisana w testach powierzchni różnych materiałów dentystycznych, w tym substytutów kości, koron na bazie dwukrzemianu litu, implantów dentystycznych lub materiałów kompozytowych [39][40][41][42]. Analiza tekstury (TA) jest wykorzystywana w stomatologii lub medycynie do analizy obrazów tomografii komputerowej lub rentgenowskiej [43][44].

W piśmiennictwie opisano liczne modyfikacje powierzchni implantów które mogą wpływać na odpowiedź biologiczną. W wyniku plazmowego utleniania elektrolitycznego (ang. Plasma

Electrolytic Oxidation (PEO)) dochodzi do wytworzenia porowatej powierzchni, a także modyfikacji jej składu chemicznego poprzez wbudowanie w warstwę tlenkową składników elektrolitu. Taki rodzaj powierzchni został oceniony w badaniu **C4**. Proces PEO wykorzystywany jest do poprawy różnych właściwości implantów medycznych, m.in. może podnosić przyczepność powierzchni, a zatem może modyfikować adhezję komórek do powierzchni.

Celem badania **C4** było porównanie referencyjnej powierzchni tytanu piaskowanej i trawionej kwasem (ang. sandblasted, acid-etched, SLA) z eksperymentalnymi próbkami poddanymi plazmowemu utlenieniu elektrolitycznemu, a następnie poddanymi obróbce niskociśnieniową plazmą tlenową. Oceniano m.in. skład chemiczny powierzchni, ich chropowatość, badano ich ewentualny wpływ cytotoksyczny w stosunku do dwóch linii komórkowych, jak również adhezję i wzrostu normalnych ludzkich fibroblastów skórnych (ang. normal human dermal fibroblasts, NHDF) bezpośrednio na badanych powierzchniach. Kolejnym celem było określenie, czy analiza tekstury i analiza wymiarów fraktalnych może być wykorzystana do oceny powierzchni implantów dentystycznych o złożonej geometrii.

Prace badawcze wykonano przy współpracy (**W3**) z Katedrą Chemii Nieorganicznej, Analitycznej i Elektrochemii Politechniki Śląskiej w Gliwicach oraz (**W4**) Laboratorium Hodowli Komórkowych i Terapii Zaawansowanych Uniwersytetu Przyrodniczego we Wrocławiu.

W badaniu zastosowano próbki wykonane z czystego tytanu Grade 4 (Ti) oraz stopu tytanu (Ti6Al4V), które poddano plazmowemu utlenianiu elektrolitycznemu (ang. Plasma Electrolytic Oxidation, PEO), a dodatkowo część próbek poddano obróbce niskociśnieniową plazmą tlenową (ang. oxygen plasma, OP). Szczegóły użytych próbek powierzchni prezentuje tabela 1.

Tabela 1. Proces przygotowania próbek do badania.

Nazwa Próbk	Klasa tytanu	Metoda przygotowania
Ti	Grade 4	Piaskowany i trawiony kwasem tytanowy implant dentystyczny SLA (ang. sandblasted and acid etched) - proces piaskowania Al_2O_3 frakcją 30 - 100 μm . Oczyszczone próbki poddano procesowi trawienia (warunki: kwas szczawiowy 100 g L ⁻¹ , czas: 60 minut, temperatura: wrzenie). Próbki myto w myjce ultradźwiękowej (woda DEMI, czas 10 minut).
Ti6Al4V	Grade 23	
Ti-PEO	Grade 4	Powierzchnie SLA poddano plazmowemu utlenianiu elektrolitycznemu. Elektrolit zawierał związki Ca i P. Próbk utleniano w procesie PEO (zasilacz prądu stałego Kikusui PWR400H, Japonia) przy napięciu 300 V przez 5 minut. Obróbkę PEO przeprowadzono poprzez anodowanie
Ti6Al4V-PEO	Grade 23	

		galwanostaticzne prądem stałym (gęstość prądu anodowego = 100 mA cm ⁻²) do napięcia granicznego. Po osiągnięciu napięcia granicznego (300 V) obróbkę prowadzono w reżimie potencjostatycznym. Próbkę myto w myjce ultradźwiękowej (woda DEMI, czas 10 minut).
Ti-PEO-S	Grade 4	Po obróbce PEO próbki poddano obróbce niskociśnieniową plazmą tlenową (OP), próbki umieszczono w komorze próżniowej na 5 minut. Częstotliwość 40 Mhz - moc 500 Watt. W tym czasie do komory pompowano tlen (1 l/min).
Ti6Al4V-PEO-S	Grade 23	

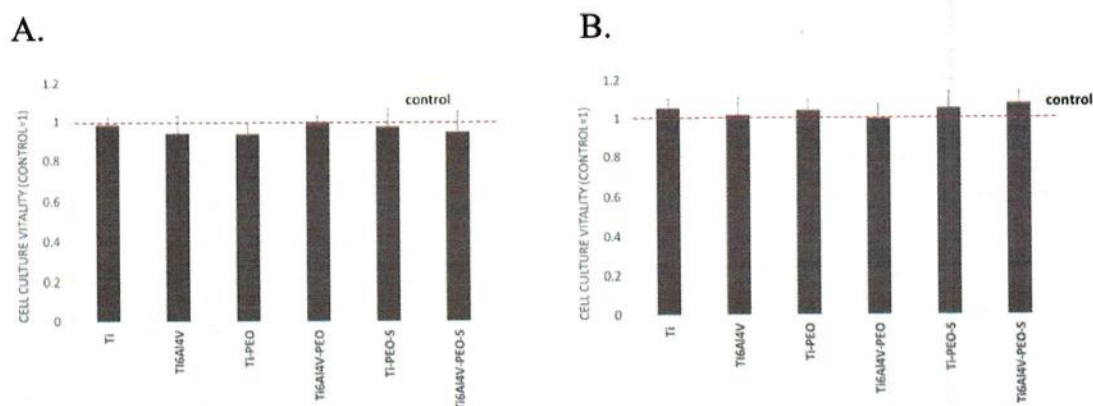
Obrazy uzyskane przy pomocy skaningowego mikroskopu elektronowego SEM (ang. scanning electron microscope), a także analiza składu chemicznego uzyskana ze spektrometru dyspersją energii promieniowania rentgenowskiego EDX (ang. energy-dispersive X-ray spectroscopy) wykazały wytworzenie charakterystycznej porowatej struktury tlenkowej na powierzchni próbek, w którą został wbudowany wapń i fosfor, zarówno w przypadku tytanu, jak i stopu Ti6Al4V (próbki Ti-PEO i Ti6Al4V-PEO). Dodatkowa obróbka próbek plazmą tlenową nie wpłynęła na zmianę morfologii powierzchni próbek (próbki Ti-PEO-S i Ti6Al4V-PEO-S), zmienił się jednak nieznacznie ich skład chemiczny. Mianowicie zaobserwowano nieznaczny wzrost zawartości tlenu, o około 1% (tabela 2), co może mieć pozytywny wpływ na ich odpowiedź biologiczną [29][31].

Tabela 2. Półilościowa analiza EDX (ang. energy-dispersive X-ray spectroscopy) próbek poddanych obróbce. Wartości podane w %.

	Ti	Al	V	O	Ca	P
Ti-PEO	35	-	-	60	3	2
Ti6Al4V-PEO	23	2	1	58	12	3
Ti-PEO-S	35	-	-	61	3	1
Ti6Al4V-PEO-S	21	2	1	61	12	3

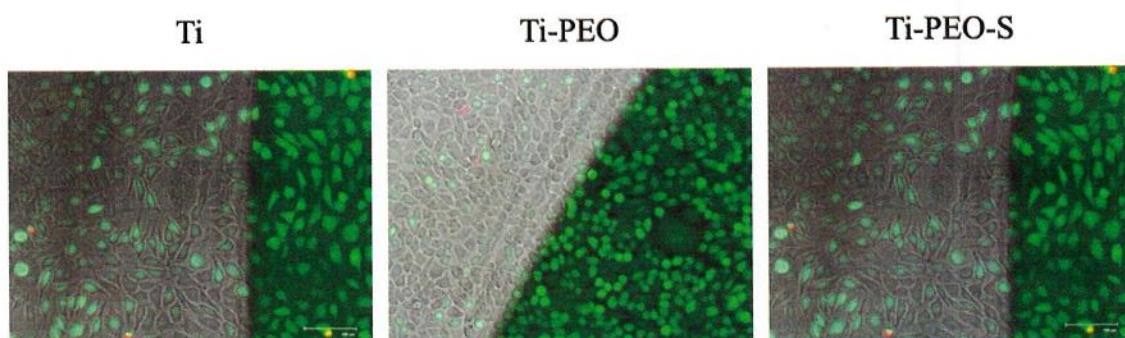
Chropowatość powierzchni (Sa) badanych próbek mieściła się w zakresie 0,59-2,38µm. Największą wartość zanotowano dla powierzchni Ti-PEO (2,38µm), najniższą dla próbki Ti6Al4V-PEO-S.

Badania cytotoksyczności *in vitro* przeprowadzona zgodnie z zapisami normy: EN ISO 10993-5 [32] nie wykazały aktywności cytotoksycznej badanych ekstraktów pozyskanych z próbek eksperymentalnych powierzchni w stosunku do badanych linii komórkowych: normalnych ludzkich fibroblastów skórnych (NHDF) i linii komórkowej L929 (Ryc. 11).



Ryc. 11. Badanie cytotoksyczności *in vitro* ekstraktów pozyskanych z próbek eksperymentalnych powierzchni w stosunku do linii L929 (A) i NHDF (B). Wyniki są średnimi z 5 niezależnych doświadczeń, przedstawionymi jako stosunek wartości uzyskanej w hodowli testowej do kontroli. Nie zaobserwowano statystycznie istotnego spadku żywotności hodowli w porównaniu z kontrolą ($p < 0,05$).

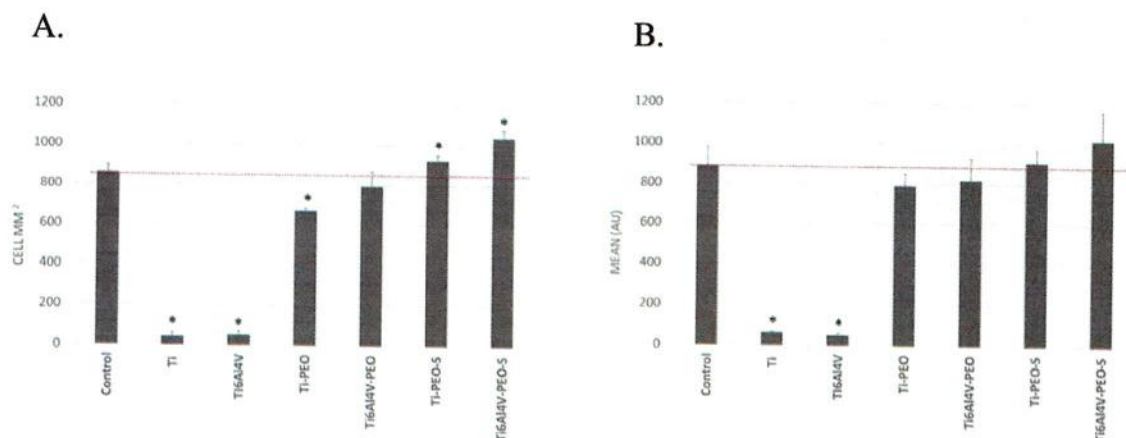
Badania oceniające bezpośredni kontakt próbek z komórkami z linii L929 nie wykazały aktywności cytotoksycznej badanych materiałów. Nie zaobserwowano zmian w morfologii komórek (Ryc. 12)



Ryc. 12 Przykładowe mikrofotografie (więcej w publikacji C4) komórek linii L929 rosnących razem z materiałem testowym. Żywe komórki fluoryzują na zielono, martwe komórki fluoryzują na czerwono. Widoczny wzrost komórek w pobliżu materiału. Powiększenie obiektywu 20 \times , mikroskop EVOS FL.

Najważniejszym wykonanym testem biologicznym była ocena adhezji i wzrostu komórek NHDF bezpośrednio na badanych powierzchniach. W przeprowadzonych badaniach powierzchnię kontrolną dodatnią stanowił polistyren modyfikowany (TPP, Trasadingen, Szwajcaria). Uzyskane wyniki przedstawiono jako liczbę komórek przypadających na badaną powierzchnię, a otrzymaną wartość fluorescencji jako średnią wartość z badanej powierzchni. Wyniki przedstawione na rycinie 3 (Ryc.3) wskazują, że wprowadzone modyfikacje znacznie poprawiły adhezję komórek do testowanych powierzchni w porównaniu z wyjściowymi parametrami powierzchniami Ti i Ti6Al4V. W przypadku powierzchni PEO i PEO-S obserwuje

się znaczny wzrost liczby komórek i fuzji adhezyjnej. Powierzchnia PEO-S wykazała lepsze warunki do wzrostu komórek niż PEO.



Ryc. 3 Adhezja i proliferacja NHDF na zmodyfikowanych powierzchniach po 72 h inkubacji: (A) liczba komórek na mm² powierzchni testowej, (B) średnia wartość fluorescencji (mean AU) mierzona z powierzchni 1mm². *Różnica istotna statystycznie ($p < 0,05$) w porównaniu z kontrolą pozytywną.

W celu wykonania analizy wymiaru fraktalnego (FDA, ang. fractal dimension analysis) przeanalizowane zostały obrazy powierzchni uzyskane ze skaningowego mikroskopu elektronowego SEM w dwóch powiększeniach: 5000x i 100 000x. Wybrano pięć obszarów zainteresowania -ROI (ang. region of interest) z każdego obrazu SEM. Wymiar ROI wynosił 100 $\mu\text{m} \times 100 \mu\text{m}$ w przypadku powiększenia 5000x i 5 $\mu\text{m} \times 5 \mu\text{m}$ dla powiększenia 100 000x. Wszystkie analizy wymiaru fraktalnego zostały wykonane przy pomocy oprogramowania ImageJ wersja 1.53e (<https://imagej.nih.gov/ij/>, dostęp 1 grudnia 2022) i wtyczką FracLac w wersji 2.5 (Charles Sturt University, Australia).

Przeprowadzono analizę 8-bitowych obrazów w skali szarości. Do analizy wymiaru fraktalnego zastosowano algorytm różnicy intensywności. Dokładny opis metody analizy wymiaru fraktalnego znajduje się w artykule C 4. Pokróćce, analizowany obszar obrazu został podzielony siatką kwadratów i przedstawiony w różnych skalach- ϵ . Różnica między maksymalną i minimalną intensywnością pikseli była liczona w każdym analizowanym kwadracie:

$\delta I_{i,j,\epsilon}$ = maksymalna intensywność piksela i,j,ϵ – minimalna intensywność piksela i,j,ϵ ,
gdzie:

- $\delta I_{i,j,\epsilon}$ -oznacza różnicę w intensywności pikseli,

- i, j oznacza pozycje analizowanego kwadratu na skali ϵ

Ostateczny fraktalny wymiar różnicy intensywności opisany jest wzorem:

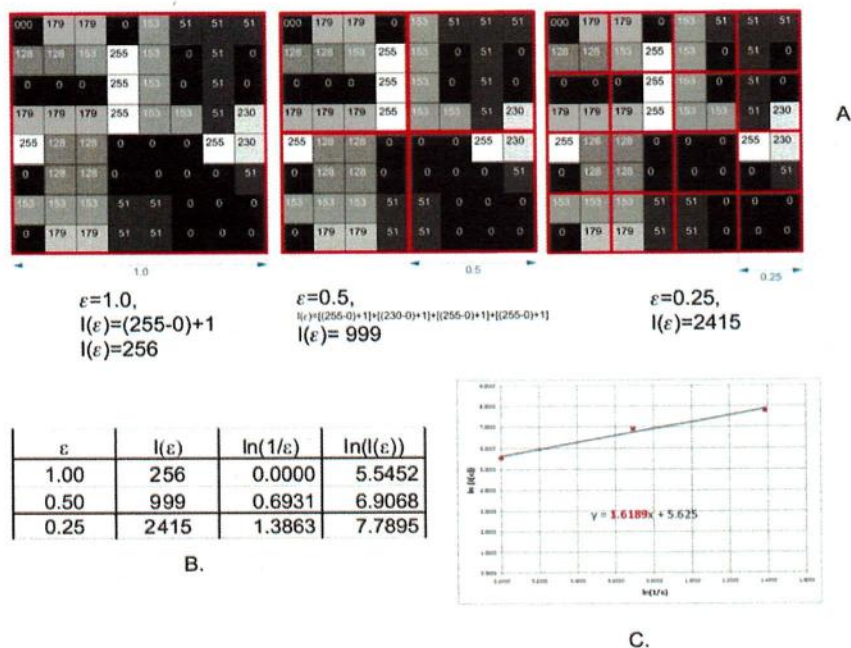
$$FD = \lim_{\epsilon \rightarrow 0} \left(\frac{\ln I(\epsilon)}{\frac{1}{\epsilon}} \right)$$

Gdzie FD – wymiar fraktalny, $I_\epsilon = \sum [1 \delta I_{i,j,\epsilon} + 1]$ i ϵ – skala.

Ze względu na to, że w powyższym równaniu mianownik może przyjmować wartość niższą niż licznik, także wartość 0, aby uniknąć dzielenia przez 0, do wartości różnicy intensywności pikseli dodaje się wartość „1”:

$$I_{i,j,\epsilon} = \delta I_{i,j,\epsilon} + 1$$

Przykładowe operacje pokazano na rycinie 13.



Rycina 13. Przykładowa prezentacja obliczeń zmierzających do wyznaczenia wymiaru fraktalnego. (A) Przykład 8 – bitowego obrazu w skali szarości; Liczby w kwadratach pokazują poziom intensywności każdego piksela: 0, czarny i 255, biały. Czerwony kwadrat pokazuje skale - ϵ . (B). Wartość różnicy intensywności dla każdego stopnia redukcji skali ϵ . (C) Linia prosta poprowadzona przez punkty z tabeli B na wykresie x-y w naturalnej skali logarytmicznej. Współczynnik nachylenia prostej jest wartością wymiaru fraktalnego obliczoną przez algorytm różnicy intensywności, w tym przypadku to liczba „1,6189”. Autor ryciny: Kamil Jurczyszyn, za zgodą autora.

W tabeli 3 przedstawiono wyniki analizy wymiaru fraktalnego odpowiednio dla wymiaru ROI $100\mu\text{m} \times 100\mu\text{m}$ i $5\mu\text{m} \times 5\mu\text{m}$.

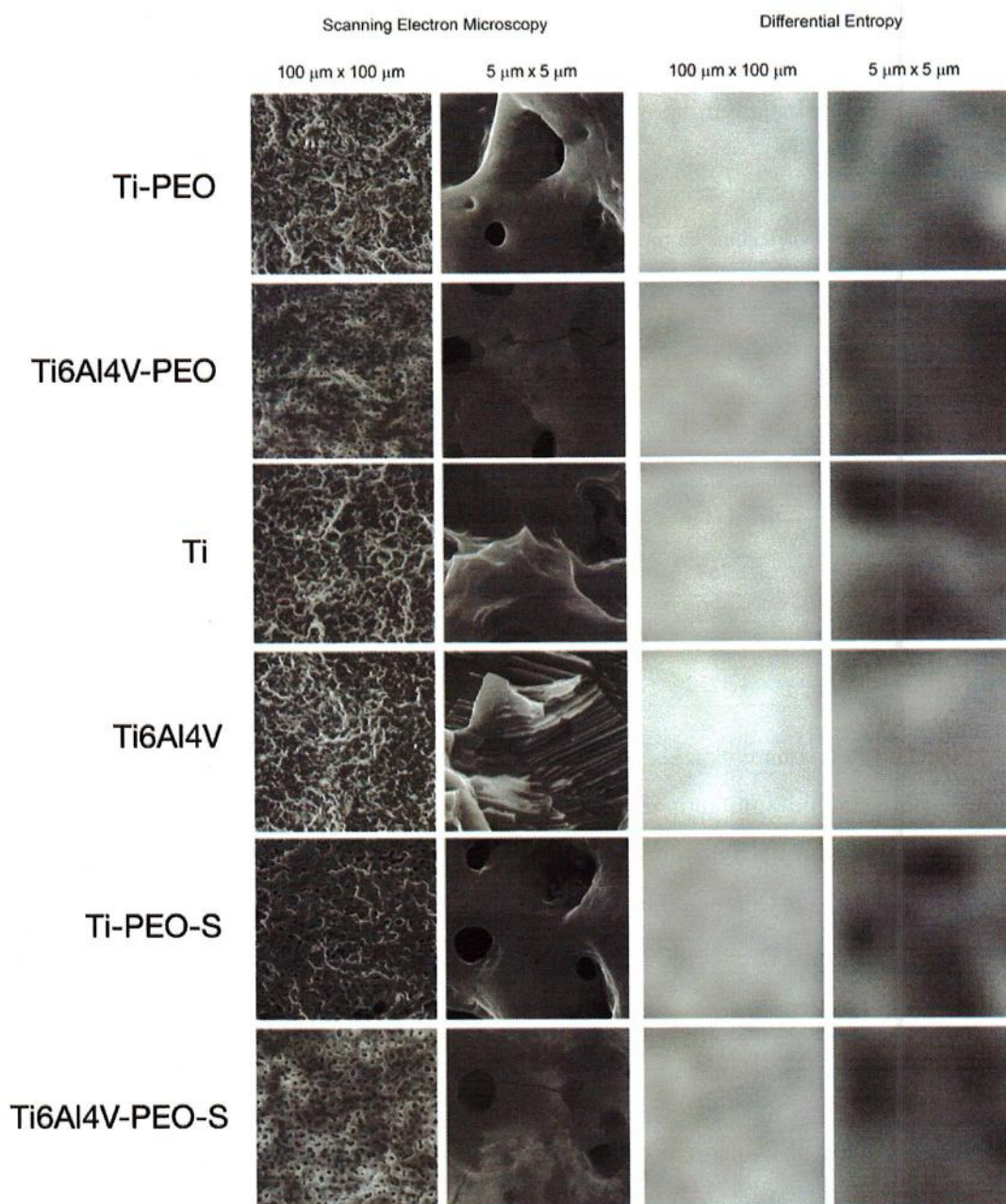
Tabela 3. Tabela przedstawia średnie wymiary fraktalne (FD) uzyskane z analizy obrazów SEM ROI $5\mu\text{m} \times 5\mu\text{m}$ oraz $100\mu\text{m} \times 100\mu\text{m}$ z badanych powierzchni. Pokazana także różnice istotne statystycznie między badanymi powierzchniami (testu post-hoc ANOVA), SD-odchylenie standardowe.

	Nazwa Próbkki	FD (ROI= $100\mu\text{m} \times 100\mu\text{m}$)		p<0,05	FD (ROI= $5\mu\text{m} \times 5\mu\text{m}$)		p<0,05
		Mean	SD		Mean	SD	
1	Ti-PEO	1.854240	0.004839	2,3,4,5,6	1.775360	0.012263	2,3,4,5
2	Ti6Al4V-PEO	1.782000	0.007372	1,3,5,6	1.746280	0.019934	1,3,5,6
3	Ti-PEO-S	1.816000	0.014739	1,2,3,5	1.728280	0.010314	1,2,4,5,6
4	Ti6Al4V-PEO-S	1.782740	0.011618	1,3,5,6	1.751200	0.009727	1,3,5,6
5	Ti	1.804660	0.007630	1,2,4,6	1.693080	0.006080	1,2,3,4,6
6	Ti6Al4V	1.888920	0.008397	1,2,3,4,5	1.773160	0.016584	2,3,4,5

Analiza wymiaru fraktalnego wskazała na istotne różnice pomiędzy badanymi próbkami.

Kolejnym krokiem było sprawdzenie czy wyniki otrzymane z analizy wymiaru fraktalnego są skorelowane z wynikami Sa, określającym chropowatość powierzchni bądź z ilością komórek na danej powierzchni. Nie ujawniono prawie żadnej korelacji liniowej ($r = -0,02$) między Sa a ilością komórek na mm^2 powierzchni. Bardzo słabą korelację ujemną ($r = -0,52$) ujawniono natomiast między wartością FD (w skali $100\mu\text{m} \times 100\mu\text{m}$) a ilościami komórki na mm^2 powierzchni.

Teksturę obrazu SEM oceniano za pomocą cech pochodzących z macierzy współwystępowania. Dla każdego pasma obrazu obliczono cechy tekstury obrazu, m.in. entropię różnicową (ang. difference entropy - DifEntr) z macierzy współwystępowania. Analiza tekstur została wykonana przy pomocy oprogramowania MaZda 4.6 (Politechnika Łódzka, Polska). Badając entropię różnicową jako miarę rozwoju powierzchni implantu widocznego w SEM, zauważono istotne różnice między analizowanymi powierzchniami w polu widzenia $100\mu\text{m} \times 100\mu\text{m}$ (Ryc. 14).



Rycina 14. Analiza tekstury poprzez obliczenie entropii różnicowej w obrazach SEM w dwóch skalach. Dwie kolumny po lewej przedstawiają obrazy SEM w dużym (100 μm x 100 μm) i małym polu widzenia (5 μm x 5 μm). Dwie kolumny po prawej stronie przedstawiają mapy intensywności badanej tutaj cechy tekstury na oryginalnym obrazie SEM. Obszary bielsze wskazują miejsca, w których entropia różnicowa jest wyższa (tj. większe rozwinięcie powierzchni), podczas gdy obszary ciemniejsze wskazują miejsca, w których entropia różnicowa jest niska (obraz powierzchni implantu jest bardziej jednorodny).

Entropie różnicowe między badanymi powierzchniami różniły się istotnie statystycznie ($p < 0,05$) zarówno przy małym, jak i dużym powiększeniu. W tabeli 4 przedstawiono średnie

entropie różnicowe (DifEntrp) uzyskane z analizy obrazów SEM badanych powierzchni z obszarów zainteresowania $100\ \mu\text{m} \times 100\ \mu\text{m}$ oraz $5\ \mu\text{m} \times 5\ \mu\text{m}$. Pokazano różnice istotne statystycznie między badanymi powierzchniami (testu post-hoc ANOVA), SD-odchylenie standardowe

Tabela 4. Tabela przedstawia średnie entropie różnicowe (DifEntrp) uzyskane z analizy obrazów SEM ROI $100\ \mu\text{m} \times 100\ \mu\text{m}$ oraz $5\ \mu\text{m} \times 5\ \mu\text{m}$, z badanych powierzchni. Pokazano różnice istotne statystycznie między badanymi powierzchniami (testu post-hoc ANOVA), SD-odchylenie standardowe

	Nazwa Próbkki	DifEntrp ROI $100\ \mu\text{m} \times 100\ \mu\text{m}$		p < 0.05	DifEntrp ROI $5\ \mu\text{m} \times 5\ \mu\text{m}$		p < 0.05
		Mean	SD		Mean	SD	
1	Ti-PEO	1.2948	0.0070	3,4,5,6	1.1799	0.0521	5,6
2	Ti6Al4V-PEO	1.2807	0.0134	4,5,6	1.2329	0.2890	3,5,6
3	Ti-PEO-S	1.2577	0.0144	1,4,6	1.1340	0.0275	2
4	Ti6Al4V-PEO-S	1.2208	0.0183	1,2,3,5,6	1.1779	0.0326	6
5	Ti	1.2504	0.0062	1,2,4,6	1.1180	0.0738	1,2
6	Ti6Al4V	1.3252	0.0055	1,2,3,4,5	1.0897	0.0286	1,2,4

Analiza korelacji Pearsona wykazała, że wzrost Sa był związany ($r=0,41$) ze wzrostem entropii różnicowej powierzchni implantu mierzonej w polu widzenia $100 \times 100\ \mu\text{m}$. Co więcej, DifEntrp ($5\ \mu\text{m} \times 5\ \mu\text{m}$) było dodatnio skorelowane z ilością komórek [mm^2] ($r=0,68$). Przeciwnie, stwierdzono ujemną korelację między DiffEntrop ($100\mu\text{m} \times 100\mu\text{m}$), a ilością komórek [mm^2] ($r=-0,51$). Stwierdzono także silną korelację ($r=0,76$) między DiffEntrop ($100\mu\text{m} \times 100\mu\text{m}$) a FD.

Podsumowując, z przedstawionych badań wynika, że modyfikacja powierzchni tytanu i jego stopu Ti6Al4V poprzez poddanie ich plazmowemu utlenianiu elektrolitycznemu (próbki PEO), a następnie obróbce niskociśnieniową plazmą tlenową (próbki PEO-S) nie wpłynęła na cytotoksyczność próbek. Większy wzrost komórek NHDF zaobserwowano na próbkach PEO i PEO-S w porównaniu z referencyjną powierzchnią tytanową SLA.

Liczba komórek na danej powierzchni była skorelowana z wartością wymiaru fraktalnego (FD) i entropią różnicową (DiffEntrop) w skali $100\ \mu\text{m} \times 100\ \mu\text{m}$. Tymi dwoma parametrami można opisać potencjał powierzchni w aspekcie zdolności komórek do wzrostu. Stwierdzono silną dodatnią korelację między wartością FD a DiffEntrop. W przypadku naszych próbek nie znaleźliśmy natomiast korelacji między wartością Sa a wzrostem komórek.

Opisane badania mające na celu ocenę eksperymentalnych powierzchni implantów stomatologicznych poddanych plazmowemu utlenianiu elektrolitycznemu (próbki PEO), a następnie obróbce niskociśnieniową plazmą tlenową (próbki PEO-S) zostały przeprowadzone zgodnie z normą ISO-10993. Objęły między innymi badania *in vitro* cytotoksyczności, wzrostu wybranych linii komórkowych oraz ocenę fizykochemiczną w tym odporność korozyjną materiału. Obiecujące wyniki wstępnych badań normatywnych *in vitro*, będących fragmentem procesu uzyskiwania certyfikatu CE, pozwalają pozytywnie ocenić eksperymentalne powierzchnie implantów i zachęcają do prowadzenia nad nim dalszych badań certyfikacyjnych, m.in. *in vivo* oraz badań klinicznych, a następnie, po uzyskaniu CE, rejestracji gotowego wyrobu medycznego posiadającego opracowywany rodzaj powierzchni .

Opisane powyżej badania C1-C4 doprowadziły do następujących wniosków:

1. Modyfikacja powierzchni implantu jest czynnikiem który może istotnie wpłynąć na skuteczność leczenia implantologicznego. 7 letnia obserwacja pacjentów wykazała różnice w utrzymaniu implantów (ang. implant survival rate) krótkich i o regularnej długości z korzyścią dla tych ostatnich. Jednakże, nadal wysoki współczynnik utrzymania implantów krótkich (87%) pozwala zarekomendować ich użycie u pacjentów, którzy nie chcą lub nie mogą mieć wykonanych procedur regeneracyjnych. Zastosowana w badanych implantach krótkich powierzchnia Astra OsseoSpeed™ pozwoliła na skrócenie ich długości z zachowaniem akceptowalnego współczynnika ich utrzymania w czasie okresu obserwacji. Podczas poszukiwań bardziej skutecznego sposobu obróbki powierzchni tytanu, który mógłby poprawić długoterminowe efekty leczenia uwagę zwróciły eksperymentalne powierzchnie anodowane. Zaobserwowałem, że w przypadku powierzchni tytanu i jego stopu Ti6Al4V zmodyfikowanych poprzez poddanie ich plazmowemu utlenianiu elektrolitycznemu a następnie obróbce w niskociśnieniowej plazmie tlenowej znacznej poprawie ulega adhezja komórek w porównaniu z wyjściowymi parametrami powierzchni piaskowanej i trawionej kwasem. Przeprowadzone badania normatywne *in vitro* zachęcają do prowadzenia nad nimi dalszych badań certyfikacyjnych w celu ich wprowadzenia do praktyki klinicznej.
2. Kolejnym czynnikiem mogącym wpłynąć na skuteczność leczenia implantologicznego jest jakość dziąsła zrogowaciałego w okolicy szyjki implantu oraz jakość jego połączenia w powierzchnią implantu i/lub elementu przeddziąsłowego np. łącznika. W 5 letnich badaniach własnych zaobserwowałem, że najbardziej skuteczną metodą augmentacji dziąsła wyrażoną jako przyrost grubości tkanki miękkiej jest zastosowanie przed leczeniem implantologicznym przeszczepu podnabłonkowej tkanki łącznej z podniebienia. Istotą dalszych prac badawczych w zakresie modyfikacji tkanki miękkiej była poprawa adhezji fibroblastów do powierzchni dodziąsłowych. Zastosowane procedury obróbki powierzchni stopu Ti6Al4V polegające na anodowaniu, a następnie obróbce w niskociśnieniowej plazmie tlenowej pozwalają otrzymać materiał cechujący się brakiem cytotoksyczności i charakteryzujący się kilkukrotnie wyższą zdolnością do adhezji i proliferacji fibroblastów dziąsłowych na swojej powierzchni w stosunku do obecne stosowane elementów tytanowych.

Piśmiennictwo:

1. Brånemark, P.I.; Hansson, B.O.; Adell, R.; Breine, U.; Lindström, J.; Hallén, O.; Ohman, A. Osseointegrated implants in the treatment of the edentulous jaw. Experience from a 10-year period. *Scand. J. Plast. Reconstr. Surg. Suppl.* 1977, *16*, 1–132.
2. Albrektsson, T.; Brånemark, P.I.; Hansson, H.A.; Lindström, J. Osseointegrated titanium implants: Requirements for ensuring a long-lasting, direct bone-to-implant anchorage in man. *Acta Orthop.* 1981, *52*, 155–170, doi:10.3109/17453678108991776.
3. Albrektsson, T.; Johansson, C. Osteoinduction, osteoconduction and osseointegration. *Eur. Spine J.* 2001, *10*, S96–S101, doi:10.1007/s005860100282.
4. Makowiecki, A.; Hadzik, J.; Błaszczyszyn, A.; Gedrange, T.; Dominiak, M. An evaluation of superhydrophilic surfaces of dental implants - A systematic review and meta-analysis. *BMC Oral Health* 2019, *19*.
5. Kubasiewicz-Ross, P.; Lysiak-Drwal, K.; Hadzik, J.; Maks, T.; Dominiak, M. Evaluation of implant surface characteristics and their impact on osseointegration -review of literature. *J. Stomatol.* 2014, *67*, 247–257.
6. Matos, G.R.M. Surface Roughness of Dental Implant and Osseointegration. *J. Maxillofac. Oral Surg.* 2021, *20*.
7. Rupp, F.; Liang, L.; Geis-Gerstorfer, J.; Scheideler, L.; Hüttig, F. Surface characteristics of dental implants: A review. *Dent. Mater.* 2018, *34*, 40–57.
8. Krawiec, M.; Olchowcy, C.; Kubasiewicz-Ross, P.; Hadzik, J.; Dominiak, M. Role of implant loading time in the prevention of marginal bone loss after implant-supported restorations: A targeted review. *Dent. Med. Probl.* 2022, *59*, 0–0, doi:10.17219/DMP/150111.
9. Krawiec, M.; Hadzik, J.; Dominiak, M.; Grzebieluch, W.; Błaszczyszyn, A.; Kubasiewicz-Ross, P. Early loading of titanium dental implants with hydroxyl ion modified surface: a 12-month prospective clinical trial. *Appl. Sci.* 2021, *11*, 2958, doi:10.3390/app11072958.
10. Hadzik, J.; Krawiec, M.; Kubasiewicz-Ross, P.; Prylińska-Czyżewska, A.; Gedrange, T.; Dominiak, M. Short implants and conventional implants in the residual maxillary alveolar ridge: A 36-month follow-up observation. *Med. Sci. Monit.* 2018, *24*, 5645–5652, doi:10.12659/MSM.910404.
11. Hadzik, J.; Krawiec, M.; Sławecki, K.; Kunert-Keil, C.; Dominiak, M.; Gedrange, T. The Influence of the Crown-Implant Ratio on the Crestal Bone Level and Implant Secondary Stability: 36-Month Clinical Study. *Biomed Res. Int.* 2018, *2018*, doi:10.1155/2018/4246874.
12. Boyan, B.D.; Sylvia, V.L.; Liu, Y.; Sagun, R.; Cochran, D.L.; H. Lohmann, C.; Dean, D.D.; Schwartz, Z. Surface roughness mediates its effects on osteoblasts via protein kinase A and phospholipase A2. *Biomaterials* 1999, *20*, 2305–2310, doi:10.1016/S0142-9612(99)00159-3.
13. Luke Yeo, I.S. Modifications of dental implant surfaces at the microand nano-level for enhanced osseointegration. *Materials (Basel)*. 2020, *13*, 89.
14. Huh, J.B.; Rheu, G.B.; Kim, Y.S.; Jeong, C.M.; Lee, J.Y.; Shin, S.W. Influence of Implant transmucosal design on early peri-implant tissue responses in beagle dogs. *Clin. Oral Implants Res.* 2014, *25*, 962–968, doi:10.1111/clr.12179.

15. Neiva, R.; Tovar, N.; Jimbo, R.; Gil, L.; Goldberg, P.; Barbosa, J.; Lilin, T.; Coelho, P. Guidelines for Clinical Management of Laser-Etched (Laser-Lok) Abutments in Two Different Clinical Scenarios: A Preclinical Laboratory Soft Tissue Assessment Study. *Int. J. Periodontics Restorative Dent.* 2016, *36*, 339–345, doi:10.11607/prd.2773.
16. Derks, J.; Schaller, D.; Håkansson, J.; Wennström, J.L.; Tomasi, C.; Berglundh, T. Peri-implantitis - Onset and pattern of progression. *J. Clin. Periodontol.* 2016, *43*, 383–388, doi:10.1111/jcpe.12535.
17. Puzio, M.; Błaszczyszyn, A.; Hadzik, J.; Dominiak, M. Ultrasound assessment of soft tissue augmentation around implants in the aesthetic zone using a connective tissue graft and xenogeneic collagen matrix – 1-year randomised follow-up. *Ann. Anat.* 2018, *217*, 129–141, doi:10.1016/j.aanat.2017.11.003.
18. Linkevicius, T.; Apse, P.; Grybauskas, S.; Puisys, A. The influence of soft tissue thickness on crestal bone changes around implants: a 1-year prospective controlled clinical trial. *Int. J. Oral Maxillofac. Implants* 2009, *24*, 712–9.
19. Suárez-López del Amo, F.; Lin, G.-H.; Monje, A.; Galindo-Moreno, P.; Wang, H.-L. Influence of Soft Tissue Thickness on Peri-Implant Marginal Bone Loss: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J. Periodontol.* 2016, *87*, 690–699, doi:10.1902/jop.2016.150571.
20. Messias, A.; Nicolau, P.; Guerra, F. Titanium dental implants with different collar design and surface modifications: A systematic review on survival rates and marginal bone levels. *Clin. Oral Implants Res.* 2019, *30*, 20–48.
21. Nothdurft, F.P.; Fontana, D.; Ruppenthal, S.; May, A.; Aktas, C.; Mehraein, Y.; Lipp, P.; Kaestner, L. Differential Behavior of Fibroblasts and Epithelial Cells on Structured Implant Abutment Materials: A Comparison of Materials and Surface Topographies. *Clin. Implant Dent. Relat. Res.* 2015, *17*, 1237–1249, doi:10.1111/cid.12253.
22. Schwarz, F.; Mihatovic, I.; Becker, J.; Bormann, K.H.; Keeve, P.L.; Friedmann, A. Histological evaluation of different abutments in the posterior maxilla and mandible: An experimental study in humans. *J. Clin. Periodontol.* 2013, *40*, 807–815, doi:10.1111/jcpe.12115.
23. Nevins, M.; Camelo, M.; Nevins, M.L.; Schupbach, P.; Kim, D.M. Connective tissue attachment to laser-microgrooved abutments: a human histologic case report. *Int. J. Periodontics Restorative Dent.* 2012, *32*, 385–92.
24. Suwa, Y.; Inagaki, M.; Naka, S. Polymorphic transformation of titanium dioxide by mechanical grinding. *J. Mater. Sci.* 1984, *19*, 1397–1405, doi:10.1007/BF00563034/METRICS.
25. Guarnieri, R.; Rappelli, G.; Piemontese, M.; Procaccini, M.; Quaranta, A. A Double-Blind Randomized Trial Comparing Implants with Laser-Microtextured and Machined Collar Surfaces: Microbiologic and Clinical Results. *Int. J. Oral Maxillofac. Implants* 2016, *31*, 1117–1125, doi:10.11607/jomi.4563.
26. Wang, G.; Li, J.; Lv, K.; Zhang, W.; Ding, X.; Yang, G.; Liu, X.; Jiang, X. Surface thermal oxidation on titanium implants to enhance osteogenic activity and in vivo osseointegration. *Sci. Rep.* 2016, *6*, 1–13, doi:10.1038/srep31769.
27. Benčina, M.; Resnik, M.; Starič, P.; Junkar, I. Use of plasma technologies for antibacterial surface properties of metals. *Molecules* 2021, *26*, doi:10.3390/molecules26051418.
28. Foest, R.; Schmidt, M.; Becker, K. Microplasmas, an emerging field of low-temperature plasma science

- and technology. *Int. J. Mass Spectrom.* 2006, 248, 87–102.
29. Garcia, B.; Camacho, F.; Peñarrocha, D.; Tallarico, M.; Perez, S.; Canullo, L. Influence of plasma cleaning procedure on the interaction between soft tissue and abutments: a randomized controlled histologic study. *Clin. Oral Implants Res.* 2017, 28, 1269–1277, doi:10.1111/clr.12953.
 30. Tseng, W.Y.; Hsu, S.H.; Huang, C.H.; Tu, Y.C.; Tseng, S.C.; Chen, H.L.; Chen, M.H.; Su, W.F.; Lin, L.D. Low pressure radio-frequency oxygen plasma induced oxidation of titanium - Surface characteristics and biological effects. *PLoS One* 2013, 8, e84898, doi:10.1371/journal.pone.0084898.
 31. Hadzik, J.; Kubasiewicz-Ross, P.; Gębarowski, T.; Waloszczyk, N.; Maciej, A.; Stolarczyk, A.; Gedrange, T.; Dominiak, M.; Szajna, E.; Simka, W. An Experimental Anodized Titanium Surface for Transgingival Dental Implant Elements—Preliminary Report. *J. Funct. Biomater.* 2023, Vol. 14, Page 34 2023, 14, 34, doi:10.3390/JFB14010034.
 32. *Iso ISO 10993-5:2009 Biological evaluation of medical devices. Tests for in vitro cytotoxicity*; 1996; Vol. 26, p. 54;.
 33. Wennerberg, A.; Albrektsson, T. Effects of titanium surface topography on bone integration: A systematic review. *Clin. Oral Implants Res.* 2009, 20, 172–184.
 34. Cruz, M.B.; Silva, N.; Marques, J.F.; Mata, A.; Silva, F.S.; Caramês, J. Biomimetic Implant Surfaces and Their Role in Biological Integration—A Concise Review. *Biomimetics* 2022, 7.
 35. Dohan Ehrenfest, D.M.; Coelho, P.G.; Kang, B.S.; Sul, Y.T.; Albrektsson, T. Classification of osseointegrated implant surfaces: Materials, chemistry and topography. *Trends Biotechnol.* 2010, 28, 198–206.
 36. ISO 4287:1997 - Geometrical Product Specifications (GPS) -- Surface texture: Profile method -- Terms, definitions and surface texture parameters 2017.
 37. Wieczorkowski, M. Teoretyczne podstawy przestrzennej analizy nierówności powierzchni. *Inżynieria Masz.* 2013, R. 18.
 38. He, B.; Ding, S.; Shi, Z. A comparison between profile and areal surface roughness parameters. *Metrol. Meas. Syst.* 2021, 28, 413–438, doi:10.24425/mms.2021.137133.
 39. Jurczyszyn, K.; Kubasiewicz-Ross, P.; Nawrot-Hadzik, I.; Gedrange, T.; Dominiak, M.; Hadzik, J. Fractal dimension analysis a supplementary mathematical method for bone defect regeneration measurement. *Ann. Anat.* 2018, 219, 83–88, doi:10.1016/j.aanat.2018.06.003.
 40. Skośkiewicz-Malinowska, K.; Mysior, M.; Rusak, A.; Kuropka, P.; Kozakiewicz, M.; Jurczyszyn, K. Application of texture and fractal dimension analysis to evaluate subgingival cement surfaces in terms of biocompatibility. *Materials (Basel)*. 2021, 14, doi:10.3390/ma14195857.
 41. Hadzik, J.; Kubasiewicz-Ross, P.; Simka, W.; Gębarowski, T.; Barg, E.; Cieśla-Niechwiadowicz, A.; Szajna, A.T.; Szajna, E.; Gedrange, T.; Kozakiewicz, M.; et al. Fractal Dimension and Texture Analysis in the Assessment of Experimental Laser-Induced Periodic Surface Structures (LIPSS) Dental Implant Surface-In Vitro Study Preliminary Report. *Mater. (Basel, Switzerland)* 2022, 15, doi:10.3390/MA15082713.
 42. Pelc, M.; Wojtowicz, A.; Chaberek, S. Analiza fraktalna kontaktu implantu tytanowego z kością po autotransplantacji osteointegrowanego implantu. *Dent. Trib.* 2013, 2, 6–13.
 43. Kozakiewicz, M. Measures of Corticalization. *J. Clin. Med.* 2022, 11, doi:10.3390/jcm11185463.

44. Costa, A.L.F.; de Souza Carreira, B.; Fardim, K.A.C.; Nussi, A.D.; da Silva Lima, V.C.; Miguel, M.M.V.; Jardim, M.A.N.; Santamaria, M.P.; de Castro Lopes, S.L.P. Texture analysis of cone beam computed tomography images reveals dental implant stability. *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.* 2021, *50*, 1609–1616, doi:10.1016/j.ijom.2021.04.009.

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

5.1 Opis działalności naukowej przed uzyskaniem stopnia doktora nauk medycznych wraz z informacją o współpracach krajowych i międzynarodowych.

Swoją działalność naukową rozpocząłem na IV roku studiów, gdy wstąpiłem do Studenckich Kół Naukowych (SKN), m.in. do Koła Naukowego działającego przy Katedrze Chirurgii Stomatologicznej, a także do Koła Naukowego przy Katedrze Ortodoncji oraz Koła Naukowego przy Katedrze Protetyki Stomatologicznej Akademii Medycznej we Wrocławiu (Obecnie Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu, UMW). W ramach działalności SKN prowadziłem badania, których wyniki prezentowałem na Studenckich Konferencjach Naukowych (**K1-K4**). Już w trakcie studiów interesowały mnie zagadnienia związane z leczeniem implantologicznym. W trakcie studiów byłem współautorem publikacji naukowych, m.in. przeglądu piśmiennictwa dotyczącego zastosowania implantów zębowych jako zakotwienia w interdyscyplinarnym leczeniu ortodontyczno-chirurgicznym (**P²¹**). Po ukończeniu studiów odbyłem staż podyplomowy w Akademickiej Poliklinice Stomatologicznej (obecnie Uniwersyteckie Centrum Stomatologiczne, UCS) stanowiącym bazę kliniczną dla klinicznej i naukowej działalności wydziału lekarsko-stomatologicznego UMW i kontynuowałem rozpoczętą w ramach SKN pracę naukową. W tym okresie poszerzałem wiedzę z różnych dziedzin stomatologicznych. Byłem współautorem opisów przypadków (**P²²⁻³**) oraz uczestniczyłem w pracach zespołów badawczych kierowanych przez prof. dr hab. Marzenę Dominiak. Po ukończeniu stażu rozpocząłem dzienne studia doktoranckie (2012-2016) w Katedrze Chirurgii Stomatologicznej Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu. Byłem zaangażowany w prace kilku zespołów naukowych prowadzących różne kierunki badań. Wyniki tych badań prezentowałem w trakcie konferencji oraz byłem współautorem licznych publikacji poglądowych i badawczych. Mój początkowy dorobek naukowy był rozproszony pomiędzy zagadnienia ogólne z zakresu chirurgii stomatologicznej (**P^{24,5;7-10} oraz K5-17**) i bardziej specjalistyczne zagadnienia dotyczące wykorzystania biomateriałów i implantów stomatologicznych gdzie jako młodszy badacz pracowałem z zespołem chirurgów z implantologicznej grupy badawczej pod kierunkiem prof. Dominiak (**P²⁵, P²¹¹, P¹⁻²**). W okresie studiów doktoranckich otrzymałem stypendium JM rektora dla najlepszych

doktorantów (N9). Od momentu kiedy w 2015 roku zostałem zatrudniony na stanowisku asystenta w tej samej katedrze rozpocząłem współpracę z prof. dr hab. n med. Tomaszem Gedrange z Uniwersytetu Technicznego w Dreźnie (Technische Universität Dresden, TUD) (W1). Byłem wiodącym autorem odpowiedzialnym za opracowanie metod i technik badawczych w badaniu na materiale zwierzęcym dotyczącym wykorzystania biomateriału kolagenowego pochodzenia rybiego we wspomagającym leczeniu ubytków kostnych (P'3), a następnie w badaniu dwóch typów krótkich implantów stomatologicznych (P'4). W ramach **stażu naukowego (S1)** który odbyłem w TUD uczestniczyłem w badaniach prowadzonych na materiale zwierzęcym i mających na celu ocenę skuteczności materiałów wykonanych z oksycelulozy w leczeniu ubytków kostnych (P'12, P'11). Jako młodszy badacz brałem udział w pracach grupy zajmującej się oceną substytutów tkanki miękkiej w ramach badania klinicznego "Comparative assessment of different methods of keratinized gingiva augmentation before and after implantology treatment in the aesthetic part of upper and lower jaw" realizowanego przy współpracy z Geistlich Pharma (Geistlich Pharma AG Wolhusen, Szwajcaria) i Camlog Foundation (Camlog Foundation, Basel, Szwajcaria) (GK2), w którym kierownikiem grantu była prof. dr hab. Marzena Dominiak. To badanie kliniczne było kontynuowane w ramach późniejszej działalności statutowej Katedry i Zakładu Chirurgii Stomatologicznej. (P'6, P'7, P'8). W tym okresie prezentowałem wyniki badań naszej grupy naukowej na wielu kongresach (K18-32), a moje prezentacje zostały wyróżnione i nagrodzone (N4-N8). Otrzymałem nagrodę (N6) Dentsply Sirona Implants IIS Award 2016 za pracę "Short and conventional implants in the residual maxillary alveolar ridge -36 month follow-up observation" zaprezentowaną podczas kongresu EAO w Paryżu 2015, która później była podstawą mojej rozprawy doktorskiej. Ponadto zostałem uhonorowany I nagrodą (N4) podczas kongresu FDI w Madrycie, a także I nagrodą (N5) za prezentację podczas kongresu FDI w Poznaniu. Następnie zdobyłem wraz zespołem z UMW i TUD nagrodę (N7, N8) na kongresie Niemieckiego Towarzystwa Implantologicznego DGZI (Deutsche Gesellschaft für Zahnärztliche Implantologie, DZGI) - za doniesienie w formie posteru z dziedziny chirurgii stomatologicznej i implantologii.

Rozwijałem też swoje umiejętności kliniczne i prowadziłem własne kliniczne badania pod opieką mojego promotora i kierownika kliniki prof. M. Dominiak. Badania własne rozpocząłem w ramach badania klinicznego przeprowadzonego we współpracy z firmą Astra Tech (obecnie Dentsply International, Mölndal, Szwecja) w ramach grantu klinicznego (GK3) (kierownik projektu: prof. dr hab. Marzena Dominiak) tytuł: "The comparison of the efficacy of the two

methods of the implantation with an application of the short implants and the convential implants provided in the lateral aspects of the maxilla of the limited height of the alveolar ridge“. Prace w zespole implantologicznym zaowocowały trzema publikacjami stanowiącymi spójny tematycznie cykl będący podstawą mojej rozprawy doktorskiej (**P¹⁴, P¹⁰, P¹¹**). 24 maja 2019 roku obroniłem z wyróżnieniem pracę doktorską „Ocena efektywności leczenia z wykorzystaniem krótkich implantów stomatologicznych w rehabilitacji pacjentów z atroficzną bazą apikalną”. Promotorem pracy była prof. Marzena Dominiak, recenzentami prof. dr hab. Grzegorz Trybek oraz dr hab. Piotr Majewski.

Tematyka dotycząca implantów i biomateriałów w stomatologii była zawsze głównym filarem mojej działalności klinicznej, naukowej i dydaktycznej. Jednakże, już we wczesnym okresie pracy naukowej nawiązałem współpracę prof. dr hab. Adamem Matkowskim z Katedry Biologii i Biotechnologii Farmaceutycznej Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu (**W2**). Przy współpracy z tą jednostką naukową na przestrzeni lat **rozwijałem drugą gałąź moich zainteresowań badawczych którą stanowi wykorzystanie środków naturalnego pochodzenia w stomatologii.** Wyniki badań, w których uczestniczyłem przed uzyskaniem stopnia doktora prezentowałem na licznych konferencjach (**K10, K11, K15, K16, K18, K28**).

5.2 Opis działalności naukowej po uzyskaniu stopnia doktora nauk medycznych wraz z informacją o współpracach krajowych i międzynarodowych.

Po uzyskaniu stopnia doktora nauk medycznych głównym nurtem moich badań nadal pozostały implanty stomatologiczne i biomateriały stosowane w regeneracji tkanek miękkich i twardych. Kontynuowałem i poszerzyłem badania oraz prace rozpoczęte przed uzyskaniem stopnia doktora. W ramach badań związanych z krótkimi implantami stomatologicznymi, przygotowałem poszerzony protokół badania i prowadziłem badanie, którego wyniki opisałem w publikacji **C1**, wchodzącej do cyklu artykułów stanowiących osiągnięcie naukowe, którą omówiłem w pkt 4.3. Autoreferatu. Przejąłem również obowiązki głównego badacza w ramach badania substytutów tkanki miękkiej (**GK2**). W ramach badania klinicznego przeprowadzonego we współpracy z firmą Geistlich (**GK7**) zaprojektowałem protokół badania, a następnie przeprowadziłem badanie, którego wyniki opisałem w publikacji **C2**, wchodzącej do cyklu artykułów stanowiących osiągnięcie naukowe, którą omówiłem w pkt 4.3. Autoreferatu. Ponadto jako badacz uczestniczyłem w innych projektach klinicznych z

dziedziny implantologii stomatologicznej m.in. w badaniu klinicznym przeprowadzonym we współpracy z Thommen Medical (Grenchen, Szwajcaria) (**GK1**), który dotyczył porównawczej oceny stabilizacji dwóch rodzajów implantów o różnej średnicy platformy. Zwieńczeniem badania (**GK1**) były dwie publikacje, których jestem współautorem (**P¹22, P¹24**).

Prowadziłem badania interdyscyplinarne łączące inżynierię materiałową, chemiczną i biomedyczną w dziedzinie implantów stomatologicznych, na potrzeby których nawiązałem współpracę (**W3**) z prof. dr hab. inż. Wojciechem Simką z Katedry Chemii Nieorganicznej, Analitycznej i Elektrochemii Wydziału Chemicznego Politechniki Śląskiej w Gliwicach (WChPŚ) w zakresie badań dotyczących modyfikowanych powierzchni tytanu oraz z prof. dr hab. Maciejem Janeczkiem i z dr Tomaszem Gębarowskim i (**W4**) z Zakładu Anatomii Zwierząt oraz Laboratorium Hodowli Komórkowych i Terapii Zaawansowanych Uniwersytetu Przyrodniczego we Wrocławiu (UPWr). W ramach wspólnie prowadzonych badań z WChPŚ i UPWr, w Laboratorium Hodowli Komórkowych i Terapii Zaawansowanych UPWr odbyłem **dwumiesięczny staż naukowy (S2)**, gdzie prowadziłem wraz z zespołem badania dotyczące oceny cytotoksyczności eksperymentalnych powierzchni tytanowych. Wyniki badań są przedmiotem publikacji **P¹28** oraz dwóch publikacji wchodzących w skład osiągnięcia (**C3 i C4**), które zostały omówione w pkt 4.3. Autoreferatu.

Przywołując moje inne aktywności z okresu tuż po uzyskaniu tytułu doktora nauk medycznych wspomnę o zaangażowaniu w międzynarodowym projekcie finansowanym ze środków NCBiR (**G2**) pt. ” Opracowanie dwustronnej diagnostycznej i administracyjnej bazy danych 3D dla zastosowań telemedycznych w stomatologii.” W projekcie tym byłem zatrudniony na stanowisku badacza. Moje zaangażowanie wymagało także wyjazdów do partnerów projektu, w tym Uniwersytecie Technicznym w Dreźnie. 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 ” (**G1**) pełniłem rolę koordynatora naukowo-medycznego zespołu, po stronie Lidera projektu (Uniwersyteckie Centrum Stomatologiczne). W zakresie realizacji projektu była nawiązana współpraca z dr hab. Ewą Barg z Katedry i Zakładu Podstaw Nauk Medycznych Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu (**W6**). Uczestniczyłem również w pracach zespołu (współpraca **W9** z Katedrą i Zakładem Mikrobiologii Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu) prowadzącego badania *in vitro*, zmierzające do oceny różnych metod dekontaminacji powierzchni implantów objętych zapaleniem okołowszczepowym. Wyniki prac zostały opublikowane (**P¹16, P¹19**).

W tym samym czasie rozwijając **drugą gałąź moich zainteresowań badawczych** prowadziłem badania z zakresu wykorzystania substancji pochodzenia naturalnego w stomatologii. Byłem kierownikiem 2 projektów badawczych dla młodych naukowców (**G3, G4**), o tytule: „Wpływ wyciągów leczniczych z roślin z rodzaju *Reynoutria* na funkcje ludzkich fibroblastów jamy ustnej” oraz „Optymalizacja ekstrakcji z rośliny leczniczej rodzaju *Reynoutria* pod kątem wykorzystania w stomatologii regeneracyjnej”. W ramach tych projektów współpracowałem z dr hab. Anną Choromańską (**W5**) z Katedry Biologii Molekularnej i Komórkowej Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu oraz z prof. dr hab. Bożeną Karolewicz (**W7**) z Katedry Technologii Postaci Leku UMW i z dr hab. Izabelą Nawrot-Hadzik z Katedry Biologii i Biotechnologii Farmaceutycznej UMW (**W2**). W ramach prowadzonych badań otrzymaliśmy aktywny biologicznie ekstrakt z surowca farmakopealnego - *Polygoni Cuspidati Rhizoma et Radix* stymulujący proces gojenia ran dziąseł poprzez wzmożenie proliferacji i migracji ludzkich dziąsłowych fibroblastów oraz zwiększenie syntezy kolagenu III. Efektem współpracy są m.in. publikacje **P¹25, P¹26 oraz P¹29**. W ramach poszerzonych badań nad wspomnianym wyżej naturalnym surowcem farmakopealnym prowadziłem badania wraz z Zakładem Diagnostyki Medycznej, Uniwersytetu Jagiellońskiego CM (**W8**) określające aktywność wspomnianych ekstraktów jako modulatorów systemu laktoperoksydazy jamy ustnej. Efektem współpracy jest publikacja **P¹21**.

W okresie pandemii COVID-19 jako zastępca sekretarza generalnego Polskiego Towarzystwem Stomatologicznym (PTS) uczestniczyłem w opracowaniu „Rekomendacji Grupy Roboczej PTS w sprawie postępowania w gabinecie stomatologicznym w okresie podwyższonego zagrożenia epidemiologicznego” (**P²29**). Doświadczenie, które zdobyłem pracując w grupie badawczej PTS oraz wcześniejsza współpraca z Katedrą Biologii i Biotechnologii Farmaceutycznej UMW pozwoliło mi na udział w wieloosrodkowym badaniu, które dowiodło, że związki izolowane ze wspomnianego wcześniej surowca farmakopealnego (*Reynoutria sp.*) są inhibitorami proteazy cysteinowej SARS-CoV-2 Mpro. Badania *in vitro* i *in silico*, dokowanie molekularne izolowanych związków były prowadzone we współpracy z prof. dr hab. Marcinem Drągiem i dr Mikołajem Żmudzińskim (**W10**) z Katedry Chemii Biologicznej i Bioobrazowania, Politechniki Wrocławskiej oraz z prof. dr hab. Robertem Preissnerem (**W12**) ze Structural Bioinformatics Group, Charité–University Medicine Berlin. Efektem współpracy z tymi jednostkami są publikacje **P¹18, P¹27**.

Byłem głównym badaczem w oraz współbadaczem w wieloośrodkowych badaniach klinicznych. Pełniłem rolę kierownika projektu i głównego badacza (Principal investigator, PI) w ramach prospektywnego, wieloośrodkowego, podwójnie zaślepionego, przedrejestracyjnego randomizowanego, kontrolowanego badania klinicznego obejmującego ośrodki z Polski i Niemiec oceniające skuteczność leczenia z wykorzystaniem preparatu Gelatamp® u pacjentów po ekstrakcji trzeciego zęba trzonowego (**GK4**). Pełniłem rolę badacza (Sub-Investigator, SI) w ramach prospektywnego, wieloośrodkowego, podwójnie zaślepionego, randomizowanego, kontrolowanego badania klinicznego oceniającego nową formułę podanie leku przeciwbólowego u pacjentów po ekstrakcji trzecich zębów trzonowych (**GK5**).

Nadal prowadzę badania związane z tkankami miękkimi, w ramach rozpoczętego w 2022 roku badania klinicznego preparatu Fibroguide® (**GK8**), które dotyczy oceny bezpieczeństwa i skuteczności leczenia z zastosowaniem tego nowego biomateriału – stabilnej objętościowo matrycy kolagenowej (ang. volume-stable collagen matrix, VCMX). W tym badaniu przygotowałem protokół do badania klinicznego i zajmuję się częścią kliniczną. Dodatkowo rozwijam współpracę z (**W3**) Katedrą Chemii Nieorganicznej, Analitycznej i Elektrochemii WChPŚ w dziedzinie modyfikacji powierzchni tytanowych i stopów tytanu oraz z (**W4**) Laboratorium Hodowli Komórkowych i Terapii Zaawansowanych UPWr. Jako rozwój drugiego kierunku moich badań planuję dalsze prace zmierzające do opracowania mającego zastosowanie w chirurgii stomatologicznej biomateriału na bazie związków polisacharydowych pozyskanych z surowca farmakopealnego *Polygoni cuspidati rhizome et radix* (syn. *Reynoutria japonica*).

Wszystkie powyżej przedstawione, a także dodatkowe **aktywności naukowe** wymieniałem poniżej w podpunktach. Publikacje oryginalne i prace przeglądowe 5.3 i 5.4; udział w międzynarodowych lub krajowych konferencjach naukowych w podpunkcie 5.5; współpracę naukową krajową i międzynarodową w podpunkcie 5.6; projekty naukowe 5.7; staże naukowe 5.8; nagrody naukowe 5.9

5.3 Publikacje oryginalne i prace przeglądowe z IF z wyłączeniem cyklu stanowiącego osiągnięcie

P¹1: Wojtkowiak Diana, Frydrychowski Andrzej F., Hadzik Jakub, Dominiak Marzena: Identification of small peptides of acidic collagen extracts from silver carp skin and their

therapeutic relevance, *Advances in Clinical and Experimental Medicine*, 2016, vol. 25, nr 2, s. 227-235

P¹²: Wojtkowiak Diana, Piechowicz Janina, Grzenkowicz-Wydra Jolanta, Wosiński Stanisław, Dominiak Marzena, Hadzik Jakub, Frydrychowski Andrzej F.: The effect of silver carp skin-derived peptides on the activities of VEGF and Hsp70.1 gene transcription promoters, *Advances in Clinical and Experimental Medicine*, 2016, vol. 25, nr 3, s. 415-423

P¹³: Hadzik Jakub, Kubasiewicz-Ross Paweł, Kunert-Keil Christiane, Jurczyszyn Kamil, Nawrot-Hadzik Izabela, Dominiak Marzena, Gedrange Tomasz: A silver carp skin derived collagen in bone defect treatment - a histological study in a rat model, *Annals of Anatomy-Anatomischer Anzeiger*, 2016, vol. 208, s. 123-128

P¹⁴: Hadzik Jakub, Botzenhart Ute, Krawiec Maciej, Gedrange Tomasz, Heinemann Friedhelm, Vegh Andras, Dominiak Marzena: Comparative evaluation of the effectiveness of the implantation in the lateral part of the mandible between short tissue level (TE) and bone level (BL) implant systems, *Annals of Anatomy-Anatomischer Anzeiger*, 2017, vol. 213, s. 78-82

P¹⁵: Kubasiewicz-Ross Paweł, Hadzik Jakub, Seeliger Julia, Kozak Karol, Jurczyszyn Kamil, Gerber Hanna, Dominiak Marzena, Kunert-Keil Christiane: New nano-hydroxyapatite in bone defect regeneration: a histological study in rats, *Annals of Anatomy-Anatomischer Anzeiger*, 2017, vol. 213, s. 83-90

P¹⁶: Matys Jacek, Hadzik Jakub, Dominiak Marzena: Schneiderian membrane perforation rate and increase in bone temperature during maxillary sinus floor elevation by means of Er: YAG laser - an animal study in pigs, *Implant Dentistry*, 2017, vol. 26, nr 2, s. 238-244

P¹⁷: Kubasiewicz-Ross Paweł, Hadzik Jakub, Dominiak Marzena: Osseointegration of zirconia implants with 3 varying surface textures and a titanium implant: a histological and micro-CT study, *Advances in Clinical and Experimental Medicine*, 2018, vol. 27, nr 9, s. 1173-1179

P¹⁸: Puzio Monika, Błaszczyszyn Artur, Hadzik Jakub, Dominiak Marzena: Ultrasound assessment of soft tissue augmentation around implants in the aesthetic zone using a connective tissue graft and xenogenic collagen matrix - 1-year randomised follow-up, *Annals of Anatomy-Anatomischer Anzeiger*, 2018, vol. 217, s. 129-141

P¹⁹: Jurczyszyn Kamil, Kubasiewicz-Ross Paweł, Nawrot-Hadzik Izabela, Gedrange Tomasz, Dominiak Marzena, Hadzik Jakub: Fractal dimension analysis a supplementary mathematical method for bone defect regeneration measurement, *Annals of Anatomy-Anatomischer Anzeiger*, 2018, vol. 219, s. 83-88

P¹¹⁰: Hadzik Jakub, Krawiec Maciej, Sławecki Konstanty, Kunert-Keil Christiane, Dominiak Marzena, Gedrange Tomasz: The influence of the crown-implant ratio on the crestal bone level and implant secondary stability: 36-month clinical study, *BioMed Research International*, 2018, vol. 2018, art.4246874 [7 s.]

P¹¹¹: Hadzik Jakub, Krawiec Maciej, Kubasiewicz-Ross Paweł, Prylińska-Czyżewska Agata, Gedrange Tomasz, Dominiak Marzena: Short implants and conventional implants in the

residual maxillary alveolar ridge: a 36-month follow-up observation, *Medical Science Monitor*, 2018, vol. 24, s. 5645-5652

P¹²: Kunert-Keil Christiane, Narath Isabel, Hadzik Jakub, Gedrange Tomasz, Gredes Tomasz, Dominiak Marzena: Histological examinations of the in vivo biocompatibility of oxycellulose implanted into rat skeletal muscle, *Advances in Clinical and Experimental Medicine*, 2019, vol. 28, nr 5, s. 593-599

P¹³: Makowiecki Arkadiusz, Hadzik Jakub, Błaszczyszyn Artur, Gedrange Tomasz, Dominiak Marzena: An evaluation of superhydrophilic surfaces of dental implants - a systematic review and meta-analysis, *BMC Oral Health*, 2019, vol. 19, art.79 [13 s.]

P¹⁴: Nawrot-Hadzik Izabela, Hadzik Jakub, Fleischer Małgorzata, Choromańska Anna, Sterczala Barbara, Kubasiewicz-Ross Paweł, Saczko Jolanta, Gałczyńska-Rusin Małgorzata, Gedrange Tomasz, Matkowski Adam: Chemical composition of East Asian invasive knotweeds, their cytotoxicity and antimicrobial efficacy against cariogenic pathogens: an in-vitro study, *Medical Science Monitor*, 2019, vol. 25, s. 3279-3287

P¹⁵: Nawrot-Hadzik Izabela, Ślusarczyk Sylwester, Granica Sebastian, Hadzik Jakub, Matkowski Adam: Phytochemical diversity in rhizomes of three Reynoutria species and their antioxidant activity correlations elucidated by LC-ESI-MS/MS analysis, *Molecules*, 2019, vol. 24, nr 6, art.1136 [41 s.]

P¹⁶: Kubasiewicz-Ross Paweł, Fleischer Małgorzata, Pitułaj Artur, Hadzik Jakub, Nawrot-Hadzik Izabela, Bortkiewicz Olga, Dominiak Marzena, Jurczyszyn Kamil: Evaluation of the three methods of bacterial decontamination on implants with three different surfaces, *Advances in Clinical and Experimental Medicine*, 2020, vol. 29, nr 2, s. 177-182

P¹⁷: Puzio Monika, Hadzik Jakub, Błaszczyszyn Artur, Gedrange Tomasz, Dominiak Marzena: Soft tissue augmentation around dental implants with connective tissue graft (CTG) and xenogenic collagen matrix (XCM). 1-year randomized control trial, *Annals of Anatomy-Anatomischer Anzeiger*, 2020, vol. 230, art.151484

P¹⁸: Nawrot-Hadzik Izabela, Choromańska Anna, Abel Renata, Preissner Robert, Saczko Jolanta, Matkowski Adam, Hadzik Jakub: 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, *International Journal of Molecular Sciences*, 2020, vol. 21, nr 13, art.4611 [20 s.]

P¹⁹: Kubasiewicz-Ross Paweł, Hadzik Jakub, Gedrange Tomasz, Dominiak Marzena, Jurczyszyn Kamil, Pitułaj Artur, Nawrot-Hadzik Izabela, Bortkiewicz Olga, Fleischer Małgorzata: Antimicrobial efficacy of different decontamination methods as tested on dental implants with various types of surfaces, *Medical Science Monitor*, 2020, vol. 26, art.e920513 [8 s.]

P²⁰: Olchowy Cyprian, Olchowy Anna, Hadzik Jakub, Dąbrowski Paweł, Mierzwa Dorota: Dentists can provide reliable shear wave elastography measurements of the stiffness of masseter muscles: a possible scenario for a faster diagnostic process, *Advances in Clinical and Experimental Medicine*, 2021, vol. 30, nr 6, s. 575-580

P¹²¹: Magacz Marcin, Oszajca Maria, Nawrot-Hadzik Izabela, Drożdż Ryszard, Jurczak Anna, Hadzik Jakub, Smakosz Aleksander, Krzyściak Wirginia: Phenolic compounds of Reynoutria sp. as modulators of oral cavity lactoperoxidase system, *Antioxidants*, 2021, vol. 10, nr 5, art.676 [21 s.]

P¹²²: Krawiec Maciej, Hadzik Jakub, Dominiak Marzena, Grzebieluch Wojciech, Błaszczyszyn Artur, Kubasiewicz-Ross Paweł: Early loading of titanium dental implants with hydroxyl ion modified surface: a 12-month prospective clinical trial, *Applied Sciences-Basel*, 2021, vol. 11, nr 7, art.2958 [13 s.]

P¹²³: Olchowy Cyprian, Grzech-Leśniak Kinga, Hadzik Jakub, Olchowy Anna, Łasecki Mateusz: Monitoring of changes in masticatory muscle stiffness after gum chewing using shear wave elastography, *Journal of Clinical Medicine*, 2021, vol. 10, nr 11, art.2480 [7 s.]

P¹²⁴: Krawiec Maciej, Hadzik Jakub, Olchowy Cyprian, Dominiak Marzena, Kubasiewicz-Ross Paweł: Aesthetic outcomes of early occlusal loaded SLA dental implants with hydroxyl ion modified surface - a 12 months prospective study, *Materials*, 2021, vol. 14, nr 21, art.6353 [12 s.]

P¹²⁵: Nawrot-Hadzik Izabela, Matkowski Adam, Hadzik Jakub, Dobrowolska-Czopor Barbara, Olchowy Cyprian, Dominiak Marzena, Kubasiewicz-Ross Paweł: Proanthocyanidins and flavan-3-ols in the prevention and treatment of periodontitis - antibacterial effects, *Nutrients*, 2021, vol. 13, nr 1, art.165 [19 s.]

P¹²⁶: Nawrot-Hadzik Izabela, Matkowski Adam, Kubasiewicz-Ross Paweł, Hadzik Jakub: Proanthocyanidins and flavan-3-ols in the prevention and treatment of periodontitis - immunomodulatory effects, animal and clinical studies, *Nutrients*, 2021, vol. 13, nr 1, art.239 [28 s.]

P¹²⁷: Nawrot-Hadzik Izabela, Zmudziński Mikołaj, Matkowski Adam, Preissner Robert, Kęsik-Brodacka Małgorzata, Hadzik Jakub, Drąg Marcin, Abel Renata: Reynoutria rhizomes as a natural source of SARS-CoV-2 Mpro inhibitors - molecular docking and in vitro study, *Pharmaceuticals*, 2021, vol. 14, nr 8, art.742 [19 s.]

P¹²⁸: Hadzik Jakub, Paweł Kubasiewicz-Ross, Wojciech Simka, Tomasz Gębarowski, Ewa Barg, Aneta Cieśla-Niechwiadowicz, Anna Trzcionka Szajna, Ernest Szajna, Tomasz Gedrange, Marcin Kozakiewicz, Marzena Dominiak, and Kamil Jurczyszyn. Fractal Dimension and Texture Analysis in the Assessment of Experimental Laser-Induced Periodic Surface Structures (LIPSS) Dental Implant Surface—In Vitro Study Preliminary Report. *Materials* 2022, 15, 2713

P¹²⁹: Hadzik Jakub, Anna Choromańska, Bożena Karolewicz, Adam Matkowski, Marzena Dominiak, Adrianna Złocińska, Izabela Nawrot-Hadzik: Oral Wound Healing Potential of Polygoni Cuspidati Rhizoma et Radix Decoction—In Vitro Study" *Pharmaceuticals* 2023, 16, 267

P¹³⁰: Hadzik, Jakub, Artur Błaszczyszyn, Tomasz Gedrange, Marzena Dominiak: Effect of the Lateral Bone Augmentation Procedure in Correcting Peri-Implant Bone Dehiscence Defects: A 7-Years Retrospective Study. *Appl. Sci.* 2023, 13, 2324

5.4 Publikacje oryginalne i prace przeglądowe bez IF, z wyłączeniem cyklu stanowiącego osiągnięcie

- P²¹:** Minch Liwia, Hadzik Jakub, Pławski Amadeusz, Kawala Beata, Antoszevska Joanna: Zastosowanie wszczepów zębowych jako zakotwienia w interdyscyplinarnym leczeniu - przegląd piśmiennictwa, *Stomatologia Współczesna*, 2011, vol. 18, nr 6, s. 39-42
- P²²:** Hadzik Jakub, Pławski Amadeusz, Więckiewicz Włodzimierz: Zastosowanie włókna szklanego w leczeniu protetycznym pacjenta z pojedynczym brakiem zębowym - opis przypadku, *Inżynieria Stomatologiczna -Biomateriały*, 2012, vol. 9, nr 1, s. 27-30
- P²³:** Hadzik Jakub, Wasik Agnieszka, Bruziewicz-Mikłaszewska Barbara: Wczesna rehabilitacja protetyczna młodocianego pacjenta z rodzinie występującym zespołem dysplazji ektodermalnej - opis przypadku, *Dental Forum*, 2013, vol. 41, nr 2, s. 93-97
- P²⁴:** Mierzwa Dorota, Hadzik Jakub, Parkitna Martyna, Popławska Karolina: Retrospektywna ocena zgodności diagnostyki klinicznej i histopatologicznej wybranych zmian w jamie ustnej leczonych chirurgicznie, *Dental and Medical Problems*, 2013, vol. 50, nr 4, s. 412-417
- P²⁵:** Kubasiewicz-Ross Paweł, Łysiak-Drwał Katarzyna, Hadzik Jakub, Maks Tomasz, Dominiak Marzena: Evaluation of implant surface characteristics and their impact on osseointegration - review of literature = Ocena i wpływ powierzchni implantów stomatologicznych na proces osteointegracji - przegląd systematyczny piśmiennictwa, *Czasopismo Stomatologiczne*, 2014, vol. 67, nr 2, s. 247-257
- P²⁶:** Mierzwa Dorota, Hadzik Jakub, Kubasiewicz-Ross Paweł, Zeńczak-Więckiewicz Dobrochna: Torbiel samotna kości żuchwy - opis przypadku, *Magazyn Stomatologiczny*, 2014, vol. 24, nr 7-8, s. 17-20
- P²⁷:** Mierzwa Dorota, Brodawska Elżbieta, Hadzik Jakub: Naczyniaki krwionośne w obrębie jamy ustnej - przegląd piśmiennictwa, *Stomatologia Współczesna*, 2014, vol. 21, nr 5, s. 60-64
- P²⁸:** Hadzik Jakub, Papiór Przemysław, Dominiak Marzena: Koronektomia jako alternatywa dla zabiegu ekstrakcji zęba trzeciego trzonowego w żuchwie - opis przypadku, *TPS-Twój Przegląd Stomatologiczny*, 2014, nr 11, s. 65-69
- P²⁹:** Mierzwa Dorota, Hadzik Jakub, Pyrek Paulina, Michałowska Katarzyna: Profilaktyka i leczenie zmian w jamie ustnej wywołanych chemioterapią onkologiczną - przegląd piśmiennictwa = The prevention and treatment of oral lesions caused by oncological chemotherapy and radiotherapy - literature review, *e-Dentico Dwumiesięcznik Stomatologa Praktyka*, 2014, nr 2, s. 8-14
- P²¹⁰:** Mierzwa Dorota, Bednarz Iwona, Sławecki Konstanty, Hadzik Jakub: Zastosowanie toksyny botulinowej typu A u pacjentów z bruxizmem - opis przypadków = The application of botulinum toxin type A in the supportive treatment of bruxism - case reports, *e-Dentico Dwumiesięcznik Stomatologa Praktyka*, 2014, nr 6, s. 54-63
- P²¹¹:** Kunert-Keil Christiane, Hadzik Jakub, Grewe Isabel, Botzenhart Ute, Dominiak Marzena, Gedrange Tomasz, Gredes Tomasz: Osteogenic potential of oxycellulose: a

molecular-biological and histological study in rats, *Journal of Cytology & Histology*, 2015, vol. 6, nr 1, art.304 [5 s.]

P²12: Zeńczak-Więckiewicz Dobrochna, Kazubowska Klaudia, Płońska Angelika, Balinowa Magdalena, Mierzwa Dorota, Hadzik Jakub: Kamica ślinianek : przegląd piśmiennictwa, *Magazyn Stomatologiczny*, 2015, vol. 25, nr 3, 103-107

P²13: Hadzik Jakub, Truty Zuzanna, Wujec Izabela: Calaject - kontrolowane komputerowo znieczulenia miejscowe w stomatologii : doniesienie wstępne, *Magazyn Stomatologiczny*, 2015, vol. 25, nr 3, s. 75-78

P²14: Kubasiewicz-Ross Paweł, Mochniej Halina, Mierzwa Dorota, Hadzik Jakub: Zębiak zestawny kości żuchwy zawierający 37 odontoidów. Opis przypadku, *Magazyn Stomatologiczny*, 2015, vol. 25, nr 4, s. 40-42

P²15: Hadzik Jakub, Kubasiewicz-Ross Paweł, Papiór Przemysław, Dominiak Marzena: Wyspa kostna zbita (DBI) - współczesna diagnostyka i protokół postępowania na przykładzie przypadku klinicznego, *Magazyn Stomatologiczny*, 2015, vol. 25, nr 12, s. 56-58

P²16: Mierzwa Dorota, Myszkó-Coelho Monika, Bednarz Iwona, Hadzik Jakub: Ranula - opis przypadku, *Magazyn Stomatologiczny*, 2015, vol. 25, nr 7-8, s. 64-65

P²17: Kazubowska Klaudia, Hadzik Jakub, Dominiak Marzena: Jatrogenne porażenie nerwu żębodołowego dolnego i nerwu językowego - zapobieganie i leczenie niechirurgiczne - na podstawie przeglądu piśmiennictwa i doświadczeń własnych, *Magazyn Stomatologiczny*, 2016, vol. 26, nr 12, s. 36-41

P²18: Hadzik Jakub, Leszczyszyn Anna, Hnitecka Sylwia, Dominiak Marzena: Autogenne sposoby postępowania i/lub regeneracji żębodołu po utracie zęba stałego, *Implants. International magazine of oral implantology*, 2017, vol. 12, nr 2, s. 6-16

P²19: Hnitecka Sylwia, Hadzik Jakub, Smulczyńska-Demel Anna, Szulc Małgorzata, Dominiak Marzena: Możliwości wykorzystania mielonego zęba jako materiału augmentacyjnego w chirurgii regeneracyjnej wyrostka żębodołowego - opis przypadków, *Implants. International magazine of oral implantology*, 2017, vol. 12, nr 4, s. 14-23

P²20: Dorosz Natalia, Kazubowska Klaudia, Bednarz Iwona, Mierzwa Dorota, Błaszczyszyn Artur, Hadzik Jakub: Pacjent leczony bisfosfonianami w gabinecie stomatologicznym, *Implants. International magazine of oral implantology*, 2017, vol. 12, nr 4, s. 38-43

P²21: Kazubowska Klaudia, Hadzik Jakub, Dorosz Natalia, Dominiak Marzena: Osteonekroza występująca po zastosowaniu bisfosfonianów - opis przypadku = Osteonecrosis after use of bisphosphonates - case report, *Laser. International Magazine of Laser Dentistry (Wyd. polskie)*, 2017, vol. 4, nr 4, s. 30-33

P²22: Dorosz Natalia, Hadzik Jakub, Szelaż Ewa, Sarul Michał, Sidorowicz Wiktor: Postępowanie chirurgiczne w skojarzonym chirurgiczno-ortodontycznym wprowadzeniu ektopowo położonego kła górnego do łuku żębowego. Opis przypadku, *Magazyn Stomatologiczny*, 2017, vol. 27, nr 10, s. 12-18

- P²²³:** Hnitecka Sylwia, Hadzik Jakub, Smulczyńska-Demel Anna, Szulc Małgorzata, Dominiak Marzena: Możliwości wykorzystania materiałów augmentacyjnych oraz laserów Er:YAG i Nd:YAG w chirurgii regeneracyjnej wyrostka zębodołowego - opis przypadków, *Laser. International Magazine of Laser Dentistry* (Wyd. polskie), 2018, vol. 5, nr 2, s. 24-32
- P²²⁴:** Kazubowska Klaudia, Dorosz Natalia, Hadzik Jakub, Dominiak Marzena: Obwodowy ziarniniak olbrzymiokomórkowy - opis przypadku, *Magazyn Stomatologiczny*, 2018, vol. 28, nr 9, s. 88-92
- P²²⁵:** Gedrange Tomasz, Leszczyszyn Anna, Habersack Karin, Hasund Asbjorn, Hadzik Jakub, Lula Katarzyna, Dominiak Marzena: Interdyscyplinarne leczenie pacjentów ze szkieletowymi wadami zgryzu = Interdisciplinary treatment of patients with skeletal malocclusion, *e-Dentico Dwumiesięcznik Stomatologa Praktyka*, 2018, nr 3, s. 10-33
- P²²⁶:** Gedrange Tomasz, Kazubowska Klaudia, Hadzik Jakub, Kozak Karol, Leszczyszyn Anna, Dominiak Marzena: Czemu nie mogę się w nocy dobrze wyspać? O rany, te nocne dźwięki to moje chrapanie! = Why can't I sleep well at night? Oh, God! These night sounds are my snoring, *e-Dentico Dwumiesięcznik Stomatologa Praktyka*, 2018, nr 3, s. 66-81
- P²²⁷:** Mokryk Oleg, Hadzik Jakub, Shybinsky Volodymyr: Development of the method of conducting anesthesia of zygomaticofacial nerve in people with different face shape and its clinical evaluation, *Czasopismo Stomatologiczne*, 2019, vol. 72, nr 6, s. 245-251, DOI:10.5114/jos.2019.93843
- P²²⁸:** Sterczała Barbara, Hadzik Jakub, Kubasiewicz-Ross Paweł, Dominiak Marzena: Autotransplantacja zęba w aspekcie zachowania prawidłowej budowy i funkcjonalności wyrostka zębodołowego - opis przypadku = Tooth autotransplantation for maintaining the proper structure and functionality of the alveolar ridge - case report, *e-Dentico Dwumiesięcznik Stomatologa Praktyka*, 2019, nr 2, s. 68-74
- P²²⁹:** Dominiak Marzena, Różyło-Kalinowska Ingrid, Gedrange Tomasz, Konopka Tomasz, Hadzik Jakub, Bednarz Wojciech, Matys Jacek, Lella Anna, Rayad Sadri, Maksymowicz Radosław, Kuźniarski Amadeusz: COVID-19 and professional dental practice. The Polish Dental Association Working Group recommendations for procedures in dental office during an increased epidemiological risk, *Czasopismo Stomatologiczne*, 2020, vol. 73, nr 1, s. 1-10
- P²³⁰:** Kubasiewicz-Ross Paweł, Hadzik Jakub, Pitulaj Artur: A retrospective study of short implants with two different surfaces placed in lateral aspects of the maxilla with limited height of alveolar ridge: 36 months of follow-up, *Czasopismo Stomatologiczne*, 2020, vol. 73, nr 1, s. 11-14
- P²³¹:** Krawiec Maciej, Olchowy Cyprian, Kubasiewicz-Ross Paweł, Hadzik Jakub, Dominiak Marzena: Role of implant loading time in the prevention of marginal bone loss after implant-supported restorations: a targeted review, *Dental and Medical Problems*, 2022, vol. 59, nr 3, s. 475-481

5.5 Udział w międzynarodowych i krajowych konferencjach naukowych

K1: Bartczyszyn Michał, Mokijewski Michał, Hadzik Jakub, Pławski Amadeusz: Alveolitis sicca dolorosa (ASD) jako powikłanie ekstrakcji zębów = Alveolitis sicca dolorosa (ASD) as complication of tooth extraction. XVII Konferencja Naukowa Studentów Stomatologii im. Michała Kłopotowskiego. Łódź, 24-25 kwiecień 2010

K2: Hadzik Jakub, Bartczyszyn Michał, Pławski Amadeusz, Ozga Krzysztof: Alveolitis sicca dolorosa (ASD) jako powikłanie ekstrakcji zębów, XV Ogólnopolska Konferencja Studenckich Kół Naukowych Uczelni Medycznych. Wrocław, 9-10 kwiecień 2010

K3: Hadzik Jakub, Pławski Amadeusz: Dental implants for orthodontic anchorage, Międzynarodowa Konferencja Naukowa Studentów Uczelni Medycznych. Kraków, 28-30.2011

K4: Pławski Amadeusz, Hadzik Jakub, Bartczyszyn Michał, Popecki Paweł: Technika adhezyjna - rozwiązanie tymczasowe czy alternatywa dla leczenia konwencjonalnego?, W: XVI Ogólnopolska Konferencja Studenckich Kół Naukowych Uczelni Medycznych; Ist International Student Conference of Young Medical Researchers. Wrocław, 1-2 kwietnia 2011

K5: Nawrot Izabela, Sokołowski Piotr, Topolski Jakub, Ślusarczyk Sylwester, Kucharski Mariusz, Hadzik Jakub, Matkowski Adam: Anthraquinones in the invasive species of Fallopia, W: 3rd International Conference and Workshop "Plant - the source of research material". Lublin, Poland, 16th-18th October 2013

K6: Nawrot Izabela, Matkowski Adam, Kurz K., Hadzik Jakub, Domaradzki K.: 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

K7: Hadzik Jakub, Mierzwa Dorota, Bednarz Iwona, Sławecki Konstanty: Zmodyfikowana metoda podania toksyna botulinowa typu A w leczeniu wspomagającym bruxizmu = Botulinum toxin type A in the supportive treatment of bruxism, 12 Kongres Stomatologów Polskich. Kraków, 9-12 kwietnia 2014 r

K8: Kubasiewicz-Ross Paweł, Bednarz Iwona, Hadzik Jakub: Porównawcza ocena wybranych zmian barwnikujących błony śluzowej jamy ustnej w materiale Katedry i Zakładu Chirurgii Stomatologicznej Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu, I Ogólnopolska Konferencja Naukowo-Szkoleniowa - Wrocławska Jesień Laryngologiczna. Wrocław, 26-27 września 2014

K9: Nawrot Izabela, Matkowski Adam, Kurc Katarzyna, Hadzik Jakub: 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

K10: Nawrot Izabela, Matkowski Adam, Wabik A., Hadzik Jakub: Antioxidant activity and polyphenol content of the *Polygoni multiflora* caulis and radix, W: The International Young Scientists Symposium "Plants in pharmacy & nutrition 2014". Wrocław, 30th May 2014

K11: Nawrot-Hadzik Izabela, Dołowacka Arleta, Hadzik Jakub: Use of tannin rich plants for a supporting treatment of periodontal diseases, W: EMBO Young Scientists Forum 2015. Warsaw, Poland, 2-3 July 2015

- K12:** Hadzik Jakub, Mierzwa Dorota, Nawrot-Hadzik Izabela: Botulinum toxin administration in treatment of temporomandibular disorders, W: Ist International Congress of Cosmetology. Białystok, 21-22.06.2015
- K13:** Hadzik Jakub, Mierzwa Dorota, Nawrot-Hadzik Izabela: Clinical management of the pigmented skin lesion, W: Ist International Congress of Cosmetology. Białystok, 21-22.06.2015
- K14:** Nawrot-Hadzik Izabela, Hadzik Jakub: Method of obtaining tannins for a medical, dental and cosmetic use, W: Ist International Congress of Cosmetology. Białystok, 21-22.06.2015
- K15:** Nawrot-Hadzik Izabela, Targońska Magdalena, Hadzik Jakub: Tannin enriched fractions from Rosaceae as a promising Anti-Aging factor, W: Ist International Congress of Cosmetology. Białystok, 21-22.06.2015
- K16:** Nawrot-Hadzik Izabela, Hadzik Jakub, Dołowacka Arleta, Kazan Anna, Matkowski Adam: Comparison of polyphenol content 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
- K17:** Nawrot-Hadzik Izabela, Hadzik Jakub, Dominiak Marzena, Gołąb Krzysztof, Gburek Jakub, Matkowski Adam: Anti-glycation and antioxidant properties of polyphenol-enriched fractions from Giant knotweeds (*Reynoutria* sp.). International Symposium on Phytochemicals in Medicine and Food (ISPMF). Shanghai (China), 26-29 June 2015
- K18:** Hadzik Jakub, Krawiec Maciej, Kubasiewicz-Ross Paweł, Sławecki Konstanty, Gedrange Tomasz, Dominiak Marzena: Short-implants and conventional implants in the residual maxillary alveolar ridge - 36-month follow-up observation. 25th European Association for Osseointegration EAO Congress. Paris (France), 29 September - 1 October 2016
- K19:** Hadzik Jakub, Krawiec Maciej, Botzenhart Ute, Gedrange Tomasz, Dominiak Marzena: Comparative evaluation of the effectiveness of the implantation in the lateral part of the mandible between short tissue level (TE) and bone level (BL) implant systems. 104th FDI Annual World Dental Congress. Poznań (Poland), 7-10 September 2016
- K20:** Hadzik Jakub, Kubasiewicz-Ross Paweł, Jurczyszyn Kamil, Smulczyńska-Demel Anna, Nawrot-Hadzik Izabela, Dominiak Marzena, Gedrange Tomasz: 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
- K21:** Pitułaj Artur, Kubasiewicz-Ross Paweł, Hadzik Jakub, Jurczyszyn Kamil, Krawiec Maciej, Dominiak Marzena: Micro-CT evaluation of modified zirconia implants osteointegration, W: Nowe horyzonty radiologii stomatologicznej : 40 lat akademickiego nauczania radiologii stomatologicznej w Lublinie. Lublin, 21-23 października 2016 r
- K22:** Hadzik Jakub, Kubasiewicz-Ross Paweł, Krawiec Maciej, Pitułaj Artur, Gedrange Tomasz, Dominiak Marzena: Comparative evaluation of short tissue level (TE) and bone level (BL) dental implants, W: Nowe horyzonty radiologii stomatologicznej : 40 lat akademickiego nauczania radiologii stomatologicznej w Lublinie. Lublin, 21-23 października 2016 r
- K23:** Bednarz Iwona, Mierzwa-Dudek Dorota, Hadzik Jakub, Zeńczak-Więckiewicz Dobrochna: Zastosowanie toksyny botulinowej w leczeniu dysfunkcji narządu żucia, W: X Konferencja Naukowo-Szkoleniowa "Środowisko a stan zdrowia jamy ustnej". Nałęczów, 27 kwietnia 2016
- K24:** Kazubowska Klaudia, Hadzik Jakub, Dorosz Natalia, Dominiak Marzena: Osteonecrosis after use of bisphosphonates - case report = Martwica kości po stosowaniu bisfosfonianów -

opis przypadku, W: 2. Kongres Polskiego Towarzystwa Stomatologii Laserowej. Kraków, 24-25.11.2017

K25: Hadzik Jakub, Jurczyszyn Kamil, Kubasiewicz-Ross Paweł, Papiór Przemysław, Nawrot-Hadzik Izabela, Dominiak Marzena: Fractal dimension analysis - supplementary mathematical method for bone defect regeneration measurement. 105th FDI Annual World Dental Congress. Madrid (Spain), 29 August - 1 September 2017

K26: Hadzik Jakub, Kubasiewicz-Ross Paweł, Krawiec Maciej, Gedrange Tomasz, Dominiak Marzena: Influence of the crown-implant-ratio on crestal bone and implant stability. 105th FDI Annual World Dental Congress. Madrid (Spain), 29 August - 1 September 2017

K27: Krawiec Maciej, Hadzik Jakub, Hnitecka Sylwia, Dominiak Marzena: 6 mm and 8 mm dental implants in mandible - 12 months follow-up. 105th FDI Annual World Dental Congress. Madrid (Spain), 29 August - 1 September 2017

K28: Hadzik Jakub, Kubasiewicz-Ross Paweł, Dominiak Marzena, Matkowski Adam, Nawrot-Hadzik Izabela: Use of natural agent from Giant knotweeds for supplementary treatment of peri-implantitis - in vitro study. 27th Annual Scientific Meeting of the European Association for Osseointegration. Vienna, 11-13 October 2018

K29: Hadzik Jakub, Krawiec Maciej, Kubasiewicz-Ross Paweł, Dominiak Marzena: Non-splinted single tooth restorations based on short implants in maxilla a follow-up study. 27th Annual Scientific Meeting of the European Association for Osseointegration. Vienna, 11-13 October 2018

K30: Nawrot-Hadzik Izabela, Choromańska Anna, Fleischer Małgorzata, Matkowski Adam, Hadzik Jakub: Plant extracts from giant knotweeds as an anticariogenic agent. 106th FDI World Dental Congress. Buenos Aires (Argentina), 5-8 September 2018

K31: Hadzik Jakub, Krawiec Maciej, Kubasiewicz-Ross Paweł, Gedrange Tomasz, Dominiak Marzena: Non-splinted single tooth restorations based on short implants in maxilla. FDI World Dental Congress. Buenos Aires (Argentina), 5-8 September 2018

K32: Hadzik Jakub, Gedrange Tomasz, Dominiak Marzena: Customized 3D-allogenic bone blocks in bone defect augmentation, 1106th FDI World Dental Congress. Buenos Aires (Argentina), 5-8 September 2018

5.6 Współpraca naukowa krajowa i międzynarodowa

W1. Od 2015 roku ściśle współpracowałem naukowo z Department of Orthodontics, Carl Gustav Carus Campus, Technical University Dresden (TUD), Germany (prof. dr hab. Tomasz Gedrange) m.in. w zakresie badań eksperymentalnych biomateriałów. **Odbyłem 2 miesięczny staż (S1)** w TUD w ramach którego pracowałem w zespole zajmującym się eksperymentalnymi biomateriałami na bazie oksycelulozy. **Efektem współpracy są liczne publikacje wymienione w punktach 5.3 i 5.4, wystąpienia na kongresach krajowych i międzynarodowych 5. Współprace przy projektach opisano w punkcie 5.7.**

W2. Współpracowałem z Katedrą Biologii i Biotechnologii Farmaceutycznej Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu (prof. dr hab. Adam Matkowski, dr hab. n. med. Izabela Nawrot-Hadzik) w zakresie badań nad aktywnymi biologicznie ekstraktami roślinnymi. **Efektem współpracy są liczne publikacje wymienione w punktach 5.3 i 5.4,**

wystąpienia na kongresach krajowych i międzynarodowych 5.5 oraz międzynarodowe i krajowe zgłoszenie patentowe nr. P.434495 oraz PCT/PL2021/050049.

W3. Współpracowałem z Katedrą Chemii Nieorganicznej, Analitycznej i Elektrochemii Politechniki Śląskiej w Gliwicach (Prof. dr hab. inż. Wojciech Simka) w zakresie badań interdyscyplinarnych łączących inżynierię materiałową, chemiczną i biomedyczną. Efektem współpracy są publikacje **C3, C4 oraz P¹28**

W4. Współpracowałem z Zakładem Anatomii Zwierząt oraz Laboratorium Hodowli Komórkowych i Terapii Zaawansowanych Uniwersytetu Przyrodniczego we Wrocławiu gdzie **odbyłem staż naukowy (S2) w ramach którego wykonałem wraz z zespołem UPWr badania oceny cytotoksyczności eksperymentalnych powierzchni tytanowych.** Efektem współpracy jest publikacja **C3, C4 oraz P¹28**

W5. Współpracowałem z Katedrą i Zakładem Biologii Molekularnej i Komórkowej Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu (dr hab. Anna Choromańska) w zakresie badań podstawowych m.in. badania *in vitro* na liniach komórkowych zarówno komercyjnych jak i pozyskanych od pacjentów. **Efektem współpracy są publikacje wymienione w punktach 5.3 i 5.4 oraz międzynarodowe i krajowe zgłoszenie patentowe nr. P.434495 oraz PCT/PL2021/050049**

W6. Współpracowałem z Katedrą i Zakładem Podstaw Nauk Medycznych Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu (dr hab. Ewa Barg) w zakresie badań podstawowych m.in. badania *in vitro* na liniach komórkowych (**P¹28**) oraz w ramach projektu badawczo – rozwojowego, realizowanego na podstawie umowy z Narodowym Centrum Badań i Rozwoju (NCBiR) (**G1**).

W7. Współpracowałem z Katedrą i Zakładem Technologii Postaci Leku Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu (prof. Bożena Karolewicz) w zakresie badań związków zawartych w *Reynoutria* spp. Efektem współpracy jest publikacja **P¹29**.

W8. Współpracowałem z Zakładem Diagnostyki Medycznej 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 **P¹21**.

W9. Współpracowałem z Katedrą i Zakładem Mikrobiologii Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu (dr Małgorzata Fleischer) w zakresie badań mikrobiologicznych. Efektem współpracy są publikacje **P¹14, P¹16, P¹19, P¹30**.

W10. Współpracowałem z Katedrą Chemii Biologicznej i Bioobrazowania Politechniki Wrocławskiej (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 **P¹27**.

W11. Współpracowałem 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 **P¹²⁷**.

W12. Współpracowałem z Structural Bioinformatics Group, Institute for Physiology, Charité–University Medicine Berlin (Prof. dr hab. Robert Preissner) 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 **P¹¹⁸, P¹²⁷**.

5.7 Udział w projektach badawczych i badaniach klinicznych

G1: Pełniłem funkcję badacza po stronie Lidera projektu (Uniwersyteckie Centrum Stomatologiczne) w projekcie badawczo – rozwojowym, realizowanym na podstawie umowy z Narodowym Centrum Badań i Rozwoju (NCBiR) POIR.04.01.01-00-0006/19-00, pt: „Opracowanie metody pozyskiwania i izolacji mezenchymatycznych komórek zrębu (MSCs) z zębów na potrzeby regeneracji ubytków kostnych w stomatologii.” („Development of the method of obtaining and isolation of mesenchymatic stromal cells (MSCs) from teeth for the needs of bone loss regeneration in dentistry.”). Jako koordynator naukowo-medyczny byłem odpowiedzialny m.in. za: weryfikację jakości procesu, konsultacje merytoryczne zespołu lekarzy, przeprowadzenie badań, weryfikację jakościową pobranego materiału (miazgi zęba), analizę bieżących wyników, weryfikację technologii, kwalifikację wyników, opracowanie procedur jakościowych oraz zgodność badań z normami ISO 9001:2015. Okres realizacji projektu: 2020-2021

G2: Pełniłem funkcję badacza w projekcie realizowanym na podstawie umowy z Narodowym Centrum Badań i Rozwoju (NCBiR), WPN.B040.19.001pt.” Opracowanie dwustronnej diagnostycznej i administracyjnej bazy danych 3D dla zastosowań telemedycznych w stomatologii.” Okres realizacji projektu 2019-2022.

G3: Pełniłem funkcję **kierownika projektu**: STM.B040.20.076 pt. „Wpływ wyciągów leczniczych z rodzaju *Reynoutria* na funkcje ludzkich fibroblastów jamy ustnej”. Projekt konkursowy wewnętrzny Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu (UMW), finansowany ze środków subwencji na naukę 2020. Projekt realizowany w okresie 01.01.2020 - 31.12.2020

G4: Pełniłem funkcję **kierownika projektu**: SUBK.B040.22.015 pt. „Optymalizacja ekstrakcji z rośliny leczniczej rodzaju *Reynoutria* pod kątem wykorzystania w stomatologii regeneracyjnej” Projekt konkursowy wewnętrzny Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu UMW, finansowany ze środków subwencji na naukę 2022. Projekt realizowany w okresie 01.01.2022 - 31.12.2022

GK1: Pełniłem funkcję badacza w ramach badania klinicznego TM-16-001 Thommen Medical (Grenchen, Szwajcaria). „Porównawcza ocena stabilizacji dwóch rodzajów implantów o różnej

średnicy platformy w stosunku do poziomu wyrostka zębodołowego i wysokości brodawki międzyzębowej w strefie estetycznej szczęki.” Kierownikiem badania klinicznego była prof. dr hab. Marzena Dominiak. Projekt był realizowany w latach 2017-2019, a następnie kontynuowany w ramach działalności Katedry i Zakładu Chirurgii Stomatologicznej UMW.

GK2: Pełniłem rolę młodszego badacza w ramach badania klinicznego Geistlich Pharma (Geistlich Pharma AG Wolhusen, Szwajcaria) i Camlog Foundation (Camlog Foundation, Basel, Szwajcaria) pt. “Comparative assessment of different methods of keratinized gingiva augmentation before and after implantology treatment in the aesthetic part of upper and lower jaw”. Kierownikiem badania klinicznego była prof. dr hab. Marzena Dominiak. Projekt realizowany był w latach 2012-2014. W kolejnych latach przejąłem obowiązki głównego badacza w trakcie kontynuacji badania klinicznego w ramach działalności Katedry i Zakładu Chirurgii Stomatologicznej UMW.

GK3: Pełniłem rolę młodszego badacza w ramach grantu Astra Tech Grant nr D-2010-34 (obecnie Dentsply IH AB - Mölndal, Szwecja), pt. “The comparison of the efficacy of the two methods of the implantation with an application of the "short implants" and the conventional implants provided in the lateral aspects of the maxilla of the limited height of the alveolar ridge”. Kierownikiem badania klinicznego była prof. dr hab. Marzena Dominiak. Badanie było realizowane w latach 2010-2013, a następnie przejąłem funkcję **głównego badacza** w trakcie kontynuacji badania klinicznego w ramach działalności Katedry i Zakładu Chirurgii Stomatologicznej UMW.

GK4: Pełniłem rolę **kierownika projektu i głównego badacza** (Principal investigator, PI) w ramach prospektywnego, wieloośrodkowego, podwójnie zaślepionego, przedrejestracyjnego randomizowanego, kontrolowanego badania klinicznego obejmujące ośrodki z Polski i Niemiec oceniające skuteczność leczenia z wykorzystaniem preparatu Gelatamp® u pacjentów po ekstrakcji trzeciego zęba trzonowego. “A pivotal clinical study to investigate the performance and safety of Gelatamp® in patients following third molar tooth extraction”. Okres realizacji projektu: 2021-2022.

GK5: Pełniłem rolę badacza (Sub-Investigator, SI) w ramach prospektywnego, wieloośrodkowego, podwójnie zaślepionego, randomizowanego, kontrolowanego badania klinicznego „Comparison of the analgesic effect of a new paracetamol formulation (paracetamol UNIFLASH) for buccal use and two different doses of an oral paracetamol form controlled versus placebo in patients suffering from moderate pain due to a tooth extraction” Okres realizacji projektu: 2021-2022.

GK6: Pełniłem rolę badacza w ramach randomizowanego badania klinicznego „Analiza porównawcza dwóch technik podniesienia dna zatoki szczękowej z zastosowaniem biomateriałów i jednoczasową implantacją. Okres realizacji projektu od 2019 – obecnie.

GK7: Pełniłem rolę badacza na stanowisku Senior Investigator w randomizowanym badaniu klinicznym Geistlich Pharma No 400164: „Ultrasound assessment of soft tissue augmentation

n implants in the aesthetic zone using a connective tissue graft and xenogeneic collage matrix – 5-year follow-up study”. W ramach projektu byłem odpowiedzialny za: opracowanie i złożenie protokołu badania, przygotowanie i złożeniu wniosku do lokalnej komisji bioetycznej UMW, która udzieliła zgodę na przeprowadzenie badania, przeprowadzenie badania klinicznego, analizę danych pozyskanych w badaniu, a także zarządzaniu danymi i napisaniu artykułu. Kierownikiem projektu była prof. dr hab. Marzena Dominiak. Sponsor: Geistlich Pharma AG, Wolhusen, Szwajcaria. Okres realizacji projektu: 2022-2023.

GK8: Pełnię rolę badacza na stanowisku: Senior Investigator w randomizowanym badaniu klinicznym Geistlich Pharma No 400166 w projekcie „Ultrasound assessment of soft tissue augmentation around implants in the aesthetic zone using a connective tissue graft and volume-stable collage matrix (VCMX) – randomized control trial” W ramach projektu jestem odpowiedzialny za: opracowanie i złożenie protokołu badania, wykonanie badania klinicznego, analizę wyników, przygotowanie i złożeniu wniosku do lokalnej komisji bioetycznej UMW, która udzieliła zgodę na przeprowadzenie badania. Obecnie prowadzone są prace badawcze. Kierownikiem projektu jest prof. dr hab. Marzena Dominiak. Sponsor: Geistlich Pharma AG, Wolhusen, Szwajcaria. Okres realizacji projektu: 2022-2024.

5.8 Staże badawczo-naukowe

S1: W ramach współpracy naukowej pomiędzy Zakładem Chirurgii Stomatologicznej Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu (UMW) a Zakładem Ortodoncji Uniwersyteckiego i Stomatologicznego Szpitala Dydaktycznego w Dreźnie, Niemieckiego Uniwersytetu Technicznego (TUD) w okresie 01.12.2017 – 31.01.2018 odbyłem staż naukowy. Współpracowałem z zespołem badawczym prowadzącym badania nad eksperymentalnymi biomateriałami w stomatologii. W ramach stażu został przebadany biomateriał wykonany z oksycelulozy, a efektem pracy są publikacje **P¹12, P²11**.

S2: Odbyłem staż naukowy w Laboratorium Hodowli Komórkowych i Terapii Zaawansowanych Uniwersytetu Przyrodniczego we Wrocławiu w okresie 01.07.2022 do 31.08.2022. Uczestniczyłem w badaniach oceny cytotoksyczności eksperymentalnych powierzchni tytanowych. W ramach stażu uczestniczyłem w badaniach próbek powierzchni tytanowych opisanych w publikacji C3 wchodzącej do osiągnięcia naukowego.

5.9 Nagrody i stypendia za działalność naukową.

N1: Nagroda naukowa JM Rektora Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu 2021 za publikacje.

N2: Nagroda naukowa JM Rektora Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu 2020 za publikacje.

N3: Nagroda naukowa JM Rektora Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu 2019 za publikacje.

N4: I nagroda za prezentację z dziedziny chirurgii stomatologicznej: Fractal dimension analysis - supplementary mathematical method for bone defect regeneration measurement. Jakub Hadzik i wsp.: 105th FDI Annual World Dental Congress. Madrid (Spain), 29 August - 1 September 2017

N5: I nagroda za prezentację: Jakub Hadzik i wsp.: 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.

N6: Nagroda Dentsply Sirona Implants IIS Award 2016 za pracę "Short and conventional implants in the residual maxillary alveolar ridge -36 month follow-up observation" którą zaprezentowałem podczas kongresu EAO w Paryżu 2015

N7. II Nagroda: Jakub Hadzik i wsp.: Kongres DGZI (Niemieckie Towarzystwo Implantologiczne) - za poster z dziedziny chirurgii stomatologicznej i implantologii. DGZI Congress, Monachium, Niemcy, 01.10.2016,

N8: III Nagroda: Jakub Hadzik i wsp.: Kongres DGZI (Niemieckie Towarzystwo Implantologiczne)- za poster z dziedziny chirurgii stomatologicznej i implantologii: DGZI Congress, Monachium, Niemcy 01.10.2016,

N9: Stypendium JM Rektora Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu dla najlepszych doktorantów za osiągnięcia naukowe przyznane w okresie studiów doktoranckich za lata 2014, 2015, 2016.

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

6.1. Działalność dydaktyczna

- Prowadziłem zajęcia przedkliniczne z chirurgii stomatologicznej dla studentów 3 roku studiujących w języku polskim (PL) oraz studiujących w języku angielskim (ED - English Division).
- Prowadziłem i nadal prowadzę zajęcia kliniczne dla studentów 4 i 5 roku dla studentów PL i ED z następujących przedmiotów: chirurgia stomatologiczna, laseroterapia, gerostomatologia, implantologia.
- Pełnię funkcję wykładowcy w ramach studiów podyplomowych European Master in Oral Implantology (kierownik studiów prof. dr hab. Marzena Dominiak)
- Pełniłem funkcję opiekuna studentów IV roku kierunku lekarsko-dentystycznego (studia w języku polskim) w latach 2016/2017 oraz zastępcy opiekuna studentów IV roku kierunku lekarsko- dentystycznego (studia w języku polskim) w latach 2017/2018 i 2018/2019.

- Pełnię funkcję opiekuna praktyk wakacyjnych z zakresu chirurgii stomatologicznej studentów PL i ED (od 2016 – obecnie)
- Pełnię funkcję opiekuna lekarzy stażystów w ramach stażu podyplomowego z chirurgii stomatologicznej (od 2016 – obecnie)
- Pełnię funkcję kierownika specjalizacji (2 specjalizantów) z chirurgii stomatologicznej (od 2020- obecnie)
- Pełnię funkcję kierownika staży cząstkowych z chirurgii stomatologicznej dla lekarzy specjalizujących się w innych specjalizacjach (od 2020- obecnie)
- Byłem recenzentem pracy magisterskiej Anny Gasztych z Katedry Podstaw Nauk Medycznych UMW, opiekun pracy magisterskiej dr Tomasz Gębarowski
- Jestem autorem tłumaczenia rozdziału: Chirurgia stomatologiczna Matteo Chiapasco, red. wyd. pol. Marzena Dominiak, red. wyd. pol. Tomasz Kaczmarzyk, Edra Urban & Partner Wydawnictwo Wrocław 2020, wyd.3 ISBN: 978-83-65373-37-3
- Prowadziłem wykład na sesji głównej w języku angielskim podczas FDI 2018 w Argentynie (invited speaker). Wykład dotyczył technik znieczulenia miejscowego w stomatologii

6.2. Działalność organizacyjna

- Pełnię funkcję koordynatora studiów podyplomowych European Master in Oral Implantology (kierownik studiów prof. dr hab. Marzena Dominiak) (Edycja I 2021-2023 oraz Edycja II 2023-2024)
- W ramach pełnienia funkcji zastępcy sekretarza Polskiego Towarzystwa Stomatologicznego kadencji ZG 2017-2022 byłem zaangażowany w pracę na rzecz rozwoju społeczności PTS

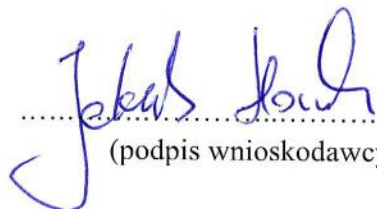
6.3. Działalność popularyzatorska

- Prowadziłem wykłady w ramach szkolenia podyplomowego lekarzy dentystów w ramach Dolnośląskiej Izby Lekarskiej we Wrocławiu.
- Przygotowałem i opublikowałem liczne opisy przypadków, które zostały wydrukowane na łamach czasopism dla lekarzy dentystów.
- Prowadziłem zajęcia w ramach Uniwersytetu Trzeciego Wieku przy Uniwersytecie Medycznym we Wrocławiu.

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

- Po zrealizowaniu programu specjalizacji pod kierownictwem prof. dr hab. Marzeny Dominiak i zdaniu Państwowego egzaminu specjalizacyjnego uzyskałem w 2019 roku tytuł specjalisty chirurgii stomatologicznej
- Ukończyłem kurs dotyczący dobrej praktyki klinicznej i posiadam aktualny certyfikat ICH GOOD CLINICAL PRACTICE E6 (R2). 29.02.2020

- Ukończyłem szkolenie dla osób uczestniczących i wykonujących procedury z wykorzystaniem zwierząt oraz osób sprawujących opiekę nad zwierzętami doświadczalnymi nr. 18.2021, Wrocław 23.02.2021
- Od 2016 roku pełnię funkcję zastępcy kierownika Specjalistycznej Poradni Chirurgii Stomatologicznej Uniwersyteckiego Centrum Stomatologicznego, która jest bazą kliniczną Katedry i Zakładu Chirurgii Stomatologicznej UMW.
- Jestem członkiem Polskiego Towarzystwa Stomatologicznego, oddziału Wrocław od 2011 roku.
- Byłem zastępcą sekretarza generalnego Polskiego Towarzystwa Stomatologicznego w Zarządzie Głównym PTS w kadencji 2017-2022.
- Jestem członkiem Komisji Wyborczej Polskiego Towarzystwa Stomatologicznego w kadencji 2023-2027
- Zostałem odznaczony srebrną odznaką honorową Polskiego Towarzystwa Stomatologicznego, 2023

.....

 (podpis wnioskodawcy)