

Prof. dr hab. n.med. Anna Zalewska
Zakład Stomatologii Zachowawczej
Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku

Białystok, dn. 12.07.2019

Ocena dorobku badawczo-naukowego, dydaktyczno-organizacyjnego oraz szczególnego osiągnięcia naukowego na podstawie cyklu prac pt.: „Badania struktury tkanek zmineralizowanych po stosowaniu wybranych środków farmakologicznych w bezpośrednim i pośrednim zwierzęcym modelu intoksykacji 2.3.7.8-tetrachlorodibenzo-p-digoksyną (TCDD)”, wykonana na zlecenie Centralnej Komisji ds. Stopni i Tytułów, w związku z postępowaniem o nadanie stopnia naukowego doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych w dyscyplinie stomatologia dr n. med. Maciejowi Dobrzyńskiemu.

1. Dane bibliograficzne

Dr n. med. Maciej Dobrzyński uzyskał tytuł lekarza stomatologa w 2004 roku na Wydziale Lekarsko- Stomatologicznym, Akademii Medycznej im. Piastów Śląskich we Wrocławiu. W roku 2010 uzyskał tytuł specjalisty w zakresie stomatologii zachowawczej z endodoncją, a w roku 2016 w zakresie ortodoncji. W 2012 roku Rada Wydziału Nauk o Zdrowiu Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu nadała mu stopień doktora nauk medycznych w dyscyplinie medycyna na podstawie rozprawy „Wpływ tokoferolu i kwasu acetylosalicylowego na strukturę narządu zębowego u potomstwa samic szczurów poddanych działaniu 2.3.7.8- tetrachlorodibenzo-p-digoksyny”.

Kandydat w 2005 roku został zatrudniony jako asystent, a w 2014 roku jako adiunkt w Katedrze i Zakładzie Stomatologii Zachowawczej i Dziecięcej Akademii/Uniwersytetu Medycznej im. Piastów Śląskich we Wrocławiu. W latach 2016-2018 był zatrudniony na stanowisku starszego wykładowcy w Instytucie Zdrowia Państwowej Wyższej Szkoły Zawodowej im Angelusa Silesiusa w Wałbrzychu.

2. Ocena dorobku naukowo-badawczego.

Dorobek naukowy dr n. med. Macieja Dobrzyńskiego obejmuje łącznie 125 publikacji w tym 28 prac oryginalnych, 54 prac poglądowych, 12 opisów przypadków i 13 prac w suplementach czasopism i 13 rozdziałów w podręcznikach o łącznej punktacji IF 60,614

(MNiSW 1015) (dane z Biblioteki UM e Wrocławiu, z dnia 24.04.2019). 27 publikacji jest opublikowanych w czasopismach z listy filadelfijskiej, przy czym Habilitant jest pierwszym, drugim lub ostatnim autorem w 16 publikacjach oryginalnych, co świadczy o Jego dużym zaangażowaniu naukowym. Habilitant jest również drugim lub ostatnim autorem w 6 publikacjach oryginalnych opublikowanych poza listą filadelfijską. Pan Doktor opublikował 6 prac poglądowych o łącznym wskaźniku oddziaływania impact factor (IF) 8,295 i punktacji sumarycznej MNiSW równej 85, jak również 48 prac poglądowych opublikowanych bez współczynnika IF, ale posiadających punktację MNiSW. Sumaryczna wartość tych prac wynosi 220 punktów. Dr n. med. Maciej Dobrzyński jest także współautorem 57 prezentacji badań naukowych opublikowanych w postaci streszczeń ze zjazdów krajowych i 28 ze zjazdów zagranicznych.

Liczba wszystkich cytowań prac Habilitanta wg bazy Web of Science (z wyłączeniem autocytowań) wynosi 88, zaś współczynniki oddziaływania Index Hirscha (h-index) wynosi 8.

Po wyłączeniu 5 prac oryginalnych wchodzących w skład cyklu habilitacyjnego, dorobek Habilitanta składa się ze 120 artykułów o łącznej punktacji: **IF=50,734;**
MNiSW/KBN=910,0, w tym:

- prac oryginalnych – 28, w tym 22 z IF
- prac poglądowych – 54, w tym 6 z IF
- opisy przypadków – 12
- rozdziałów w monografiach – 13
- prac w suplementach czasopism – 13,

Dorobek Doktora Dobrzyńskiego obejmuje prace, których tematyka związana jest z patofizjologią, stomatologią doświadczalną i kliniczną oraz z historią stomatologii.

Dorobek Kandydata podzielić można na 5 obszarów.

1. Prace poświęcone ogólnoustrojowemu działaniu dioksyn, którym to tematem zainteresował się będąc lekarzem stażystą. Tematyka ta obejmuje zmiany w parametrach krwi u szczurów w indukowanym odczynie zapalnym, zmiany ekspresji receptorów końcowych produktów glikacji w narządzie zębowym szczurów, zmiany ekspresji receptorów AhR i COX-2 u zarodków kurzych, zmiany w mikrostrukturze wątroby oraz zawartości wybranych pierwiastków u zarodków kurzych, indukowanie zespołu wykrzepiania śródnaczyniowego u szczurów. Habilitant brał udział w innych projektach doświadczalnych związanych z badaniem reakcji zapalnej, tj. „*Działanie nitrogranulogenu (NTG) na parametry erytrocytarne i leukocytarne krwi u szczurów z doświadczalnie wywołanym zapaleniem opłucnej*”, „*Ocena wskaźników hematologicznych*

u szczurów po podaniu jednorazowej dawki fenylbutazonu do mięśnia żwacza", „*Wpływ glukokortykoidów na ultrastrukturę mięśnia sercowego w przebiegu ostrego niedotlenienia*", „*Glikacja białek w ścianie klatki piersiowej szczurów w eksperymentalnie wywołanym zapaleniu opłucnej*". Był też współautorem badań związanych z określeniem wpływu szczepu, płci i wieku na wybrane parametry biochemiczne osocza krwi u szczurów rasy Wistar. Nabyte doświadczenie umożliwiło mu zaplanowanie i wykonanie prac eksperymentalnych na zwierzętach, związanych z oddziaływaniem TCDD na tkanki zmineralizowane.

Chciałabym podkreślić, że ten początek pracy naukowej Kandydata był okresem kształtowania młodego naukowca, okresem nauki planowania badań i rzetelnej pracy naukowej. Egzamin z tego okresu Kandydat zdał w mojej ocenie celująco o czym świadczy wielkość i wartość ocenianego dorobku naukowego.

2. W tematyce biomateriałów w stomatologii i medycynie Habilitant opisuje zagadnienia oceny barwy spolimeryzowanych materiałów kompozytowych, ryzyka urazu termicznego podczas polimeryzacji cementów szkło-jonomerowych i kompozytów, zachowawczej rekonstrukcji kształtu siekaczy bocznym materiałem złożonym, zastosowania koron i licówek ceramicznych wytworzonych w technologii CAD CAM, uwalniania fluoru z materiałów stomatologicznych oraz zastosowania materiału ProRoot MTA. Współpraca z Zakładem Chirurgii Eksperymentalnej Badania Biomateriałów UMW umożliwiła Kandydatowi prowadzenie licznych badań *in vivo* i *in vitro* w zakresie biogodności i hemozgodności nowych stopów tytanu używanych w implantologii, biomateriałów stosowanych w regeneracji tkanki kostnej, resorbowalnych opatrunków hemostatycznych, przydatności augmentatu pozyskanego z zębów własnych pacjenta, zastosowania fibryny bogatopłytkowej w regeneracji ubytków kostnych, cytotoksyczności materiału nanohydroksyapatytowego w kontakcie z fibroblastami, zastosowania technologii przyrostów w medycynie rekonstrukcyjnej twarzoczaszki.

3. W ramach współpracy z Politechniką Wrocławską Kandydat opublikował wiele publikacji oryginalnych i kazuistycznych, związanych m.in. z: oceną termowizyjną okolicy zatok szczękowych; zastosowaniem termografii w diagnostyce przewlekłych zębopochodnych procesów zapalnych oraz innych schorzeń twarzoczaszki i jamy ustnej; oceną termograficzną skuteczności chłodzenia w wybranych systemach implantologicznych, przydatnością termografii w monitorowaniu doświadczalnego odczynu zapalnego.

Kolejny przedmiot Jego zainteresowań stanowią lasery. W tym zakresie publikował prace poglądowe, oryginalne, jak również kazuistyczne obejmujące zagadnienia leczenia próchnicy korzenia z zastosowaniem lasera Er:YAG, wpływ lasera Nd:YAG na wzrost mikroorganizmów *C. albicans* i *S. mutans*, przydatność lasera tulowego w chirurgii wątroby, zastosowanie lasera diodowego SIROLaser Blue w stomatologii i zastosowanie lasera biostymulacyjnego w chirurgii stomatologicznej.

Doktor Dobrzański opublikował dwie publikacje w zakresie ozonoterapii w leczeniu stomatologicznym diabetyków oraz leczeniu zmian próchnicowych korzenia.

W pozostałych artykułach Kandydat opisuje zastosowanie magnetostymulacji w adaptacji do leczenia stomatologicznego dzieci oraz jej przydatność w leczeniu zmian okołowierzchołkowych, zastosowanie CBCT w stomatologii, zastosowanie PDT w onkologii szczękowo-twarzowej, technologie przyrostowego wytwarzania zindywidualizowanych wypełnień ubytków kostnych oraz zastosowanie szablonów chirurgicznych w zabiegach implantologicznych, wytworzonych w systemie DDS- pro.

4. Pan Doktor jest współautorem cyklu publikacji dokumentujących osiągnięcia Luminarzy Wrocławskiej Stomatologii.
5. Doktor Dobrzański jest współautorem publikacji z zakresu leczenia wad klasy III przy użyciu minipłytek Bollarda, z zakresu zastosowania programu Ortodoncja 8 w analizie cefalogramów bocznych głowy i interdyscyplinarnego leczenia ortodontycznego seniorów, a także zaburzeń twarzowo-zgryzowych w niektórych zespołach genetycznych. Habilitant prowadził także badania eksperymentalne związane z wpływem rozmiaru narzędzia endodontycznego oraz rodzaju środka płuczącego w wyniku pomiarów endodontycznych. Zainteresowanie implantologią zaowocowało powstaniem kilku publikacji z zakresu przydatności wszczepów bikortykalnych, a także możliwości rehabilitacji protetycznej przy zastosowaniu implantu typu LODI.

Ocena osiągnięcia naukowego

Z przedstawionego dorobku naukowego Habilitant wskazał zgodnie z art. 16 ust. 2 ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o Stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz.U. nr 65, poz.595 ze zmianami) cykl wspólnych tematycznie publikacji pt.: „**Badania struktury tkanek zmineralizowanych po stosowaniu wybranych środków farmakologicznych w bezpośrednim i pośrednim zwierzęcym modelu intoksykacji 2.3.7.8-tetrachlorodibenzo-p-digoksyną (TCDD)**”, składający się z 5 publikacji o łącznej punktacji IF= 9,88 i MNiSW= 105.

We wszystkich Habilitant jest pierwszym i korespondencyjnym autorem, co wskazuje na wiodącą rolę Autora w przedstawionych badaniach.

Publikacje wchodzące w skład osiągnięcia naukowego:

1. Maciej Dobrzyński, Mariusz Korczyński, Katarzyna Herman, Ireneusz Całkosiński.: Ocena protekcyjnego wpływu różnych dawek alfa-tokoferolu na poziom wapnia i magnezu w tkance kostnej szczurów poddanych działaniu 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioksyny.

Przem. Chem. 2016 T.95 nr 9; s.1793-1796

IF: 0.385; Pkt. MNiSW/KBN: 15.000

2. Maciej Dobrzyński, Celina Pezowicz, Magdalena Tomanik, Piotr Kuropka, Krzysztof Dudek, Katarzyna Fita, Marzena Styczyńska, Rafał J. Wiglusz.: Modulating effect of selected pharmaceuticals on bone in female rats exposed to 2,3,7,8- tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin (TCDD). RSC Adv. 2018 Vol.8 no.48; s.27537-27545

IF: 2.936; Pkt. MNiSW/KBN: 30.000

3. Maciej Dobrzyński, Piotr Kuropka, Małgorzata Tarnowska, Marzena Styczyńska, Krzysztof Dudek, Anna Leśków, Sara Targońska, Rafał J. Wiglusz.: The protective effect of α -tocopherol on the content of selected elements in the calvaria for exposed hens to TCDD in the early embryonic period. Biol. Trace Elem. Res. 2018 Nov 21. [Epub ahead of print]; DOI: 10.1007/s12011-018-1580-y

IF: 2.361; Pkt. MNiSW/KBN: 15.000

4. Maciej Dobrzyński, Piotr Kuropka, Anna Leśków, Katarzyna Herman, Małgorzata Tarnowska, Rafał J. Wiglusz.: Co-expression of the aryl hydrocarbon receptor and estrogen receptor in the developing teeth of rat offspring after rat mothers' exposure to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin and the protective action of α -tocopherol and acetylsalicylic acid. Adv. Clin. Exp. Med. 2019 Jan 24. [Epub ahead of print]; DOI: 10.17219/acem/99613

IF: 1.262; Pkt. MNiSW/KBN: 15.000

5. Maciej Dobrzyński, Piotr Kuropka, Małgorzata Tarnowska, Krzysztof Dudek, Marzena Styczyńska, Anna Leśków, Sara Targońska, Rafał J. Wiglusz.: Indirect study of the effect of α - tocopherol and acetylsalicylic acid on the mineral composition of bone tissue in the offspring of female rats treated with 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin: long-term observations. RSC Adv. 2019 Vol.9 no.14; s.8016-8024

IF: 2.936; Pkt. MNiSW/KBN: 30.000

W aspekcie stanu zdrowia jamy ustnej, związanego z oddziaływaniem niekorzystnych czynników biologicznych, chemicznych i fizycznych, pochodzących z tzw. środowiska bytowania oraz środowiska pracy, stałe poszerzanie wiedzy z zakresu

stomatologii środowiskowej, jest konieczne i w pełni uzasadnione. Zaś z punktu widzenia stomatologii klinicznej, znajomość objawów w jamie ustnej - charakterystycznych dla intoksykacji określonym ksenobiotykiem - umożliwia wychwycenie środowiskowego narażenia nań danego pacjenta. Dlatego też trafność podjętej problematyki badawczej oceniam bardzo wysoko.

Dioksyny to niezwykle toksyczne substancje chemiczne, charakteryzujące się persystencją środowiskową, zdolnością do bioakumulacji oraz możliwością przenoszenia się na znaczne odległości. Pod względem chemicznym stanowią grupę trójpierścieniowych związków aromatycznych obejmującą: 75 typów polichlorowanych dibenzo-*p*-dioksyn (PCDDs), 135 typów polichlorowanych dibenzofuranów (PCDFs) oraz 12 polichlorowanych bifenyli (PCBs). Za najbardziej toksyczną z dioksyn, a tym samym za jedną z najsilniejszych trucizn, została uznana 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioksyna (TCDD), która wykazuje największe powinowactwo do receptora arylowego węglowodoru (AhR). Biotransformacja dioksyn zaburza homeostazę komórkową, hamuje procesy apoptozy w odpowiedzi na uszkodzenia komórkowego DNA oraz prowadzi do zahamowania syntezy cytokin, hormonów bądź też polipeptydowych czynników wzrostu. W trakcie rozkładu dioksyn powstają wolne rodniki (ROS) oraz stres oksydacyjny, który inicjuje reakcje zapalne bądź wzmacnia inne procesy zapalne toczące się w organizmie. Obecność ROS wpływa na wzrost stężenia interleukin prozapalnych, m.in. IL-1, IL-6, TNF- α , co skutkuje obserwowanymi zmianami apoptotycznymi w wielu tkankach. Ponadto dochodzi do aktywacji dojrzałych osteoklastów oraz procesu osteoklastogenezy. TNF- α zwiększa wytwarzanie IL-1, łącznie z którą wzmacnia ekspresję genów dla enzymów degradujących tkankę łączną - kolagenazy i stromelizyny. Jednocześnie IL-1 inaktywuje procesy syntezy kolagenu przez osteoblasty.

Wykazano, że TCDD powoduje destrukcję tkanki łącznej, hamuje syntezę kolagenu typu I oraz indukuje stres oksydacyjny skutkujący wzrostem stężenia interleukin prozapalnych aktywujących osteoklastogenezę. Dioksyna hamuje aktywność fosfatazy zasadowej oraz niektórych białek inicjujących proces mineralizacji co może wpływać na tworzenie gorszych jakościowo tkanek twardych. Badania własne Habilitanta wykazały słabiej nasilony stopień rozwoju amelo- i odontoblastów u 2-dniowych szczurzych noworodków, których matki intoksykowano TCDD w porównaniu ze zdrowymi osobnikami.

W publikacji pierwszej Habilitant analizował zależność pomiędzy ekspozycją na TCDD samic szczurów a zawartością wapnia oraz magnezu w tkance kostnej sklepienia czaszki u ich potomstwa, a także ocenił protekcyjną rolę α -tokoferolu stosowanego w dwóch różnych dawkach.

W badaniach użyto 18 samic szczurzych szczepu Buffalo, podzielonych na 3 grupy. Samice grupy kontrolnej (SK) nie były poddawane działaniu żadnych substancji chemicznych. W grupie samic (STCDD + E) podano roztwór TCDD w jednorazowej dawce 5 µg/kg m.c. *i.m.* oraz podawano przez 3 tygodnie roztwór octanu α-tokoferolu w standardowej dawce 30 mg/kg m.c./dzień *s.c.* Z kolei w grupie samic (STCDD + Emax) podano roztwór TCDD w jednorazowej dawce 5 µg/kg m.c. *i.m.* oraz podawano przez 3 tygodnie roztwór octanu α-tokoferolu w maksymalnej dawce 420 mg/kg m.c./dzień *s.c.* Po trzech tygodniach od podania TCDD samice z grupy kontrolnej i obu grup doświadczalnych kojarzono z losowo dobranymi zdrowymi samcami, pochodzącymi z tego samego szczepu. Po 7-dniowym okresie kojarzenia ciężarne samice umieszczono w oddzielnych klatkach. Po porodzie wyodrębniono 3 grupy noworodków (po 6 dobranych losowo) pochodzących od samic ujętych w poszczególnych grupach: noworodki (K) pochodzące od samic SK, noworodki (TCDD + E) pochodzące od samic STCDD + E oraz noworodki (TCDD + Emax) pochodzące od samic STCDD + Emax.

W ósmym miesiącu życia osobniczego od zwierząt z powyższych grup pobrano sklepienia czaszek i oceniono zawartości wapnia i magnezu przy użyciu spektrometrii atomowej.

Habilitant zaobserwował niższą zawartość magnezu u zwierząt z grup TCDD + E oraz TCDD + Emax w porównaniu z kontrolą, ochronne stosowanie tokoferolu w maksymalnej dawce 420 mg/kg *m.c.* powodowało znacząco mniejszy podioksynowy spadek zawartości magnezu w tkance kostnej. Z kolei różnica średniej zawartości wapnia między ocenianymi grupami wykazała istotność statystyczną ($p = 0,0001$). Najwyższą średnią zawartość wapnia odnotowano u zwierząt z grupy TCDD + E. Podawanie niewielkich dawek witaminy E (30 mg/kg m.c.) samicom szczurów intoksykowanych TCDD może skutecznie zmniejszać potencjalny negatywny wpływ dioksyny na zawartość magnezu i wapnia w tkance kostnej ich potomstwa.

Celem drugiej pracy była analiza wpływu TCDD na właściwości mechaniczne i strukturę kości u samic szczurów narażonych na bezpośrednie działanie TCDD oraz określenie potencjalnego wpływu α-tokoferolu, levamisolu, deksametazonu oraz kwasu acetylosalicylowego w ograniczeniu toksycznego działania dioksyny.

Do badań posłużyły samice szczurów, podzielone na sześć grup doświadczalnych oraz grupę kontrolną. Samice grupy kontrolnej (K) nie były poddane działaniu żadnych substancji chemicznych. W grupie (TCDD) zwierzęta jednorazowo poddano działaniu TCDD w dawce 5 µg/kg m.c. *i.m.* W pozostałych grupach samice poddane zostały jednorazowej dawce 5 µg/kg

m.c. *i.m.* roztworu TCDD a następnie przez okres 3 tygodni podawano: w grupie TCDD+E, roztwór octanu α -tokoferolu w standardowej dawce 30 mg/kg m.c./dzień *s.c.*; w grupie TCDD+ASA podawano zawiesinę kwasu acetylosalicylowego w roztworze skrobi w dawce 50 mg/kg m.c./dzień *p.o.*; w grupie TCDD+ASA+E podawano zawiesinę ASA w roztworze skrobi w dawce 50 mg/kg m.c./dzień *p.o.* oraz roztwór octanu α -tokoferolu w dawce 30 mg/kg m.c./dzień *s.c.* w grupie TCDD+DEX podawano deksametazon w dawce 100 μ g/kg m.c./dzień *i.m.* W ostatniej grupie TCDD+LEV, podawano levamisol w dawce 2,5 mg/kg m.c./dzień *i.m.*

Po 7 tygodniach szczury uśpiono, a następnie pobrano kości piszczelowe do przeprowadzenia badań biomechanicznych z zastosowaniem testu trójpunktowego zginania, badań strukturalnych w mikroskopie świetlnym oraz badań zawartości Ca, P, Mg, Fe, Zn przy użyciu spektrometrii atomowej.

Habilitant wykazał, że wytrzymałość kości piszczelowej u szczurów grupy kontrolnej jest istotnie statystycznie niższa w stosunku do grupy TCDD, w której podano jednorazową dawkę dioksyny ($p < 0,05$). Analiza wartości stopnia mineralizacji tkanki kostnej zbitej BMD wykazała wzrost wartości dla wszystkich grup badawczych w stosunku do grupy kontrolnej, w przypadku grup TCDD+DEX, TCDD+E oraz TCCD otrzymano istotność statystyczną na poziomie ($p < 0,05$).

W badaniu histologicznym zaobserwowano, że TCDD nasila osteoresorpcję, której towarzyszy nasiloną syntezą kości. skutkuje to powstaniem zaburzonej struktury trzonów. Habilitant zaobserwował, że od strony okostnej nie występują odłożone na drodze apozycji blaszki kostne pokryte okostną. Jama szpikowa jest wypełniona przez nieregularną kostninę.

Levamisol częściowo zachowuje strukturę kości zbitej, nasady natomiast wykazują wyraźne skostnienia w obrębie szpiku kostnego. α -tokoferolu oraz deksametazon znoszą niekorzystne działanie TCDD, gdyż kości są w swojej strukturze podobne do siebie oraz do kości z grupy kontrolnej. W grupach TCDD+ASA oraz TCDD+ASA+E w morfologii kości wykazano zmiany w obrębie chrząstki stawowej. Habilitant stwierdził nasilone podziały oraz wzmoczoną syntezę macierzy chrzestnej w obrębie nasady kości, którym towarzyszyła nasiloną proliferacją komórek szpiku kostnego oraz osteoblastów. W obrębie trzonów, warstwa powierzchniowa kości była zachowana, natomiast jamie szpikowej towarzyszyły obszary przyspieszonego kostnienia. Podanie TCDD skutkowało wzrostem zawartości cynku i żelaza oraz spadkiem stężenia wapnia i magnezu w kościach i odwrócenia stosunku Ca:P (wartość idealna - 1,67:1) do wartości 0,9:1. Zaburzony stosunek Ca:P wykazano w grupach TCDD+ASA oraz TCDD+ ASA+E. Levamisol zapobiegał zaburzeniom stężenia magnezu,

natomiast α -tokoferol oraz deksametazon pogłębiały spadek stężenia tego pierwiastka. Habilitant wykazał, że TDCC aktywuje procesy adaptacyjne, które prowadzą do poważnych zmian w mechanicznych oraz strukturalnych właściwościach kości. Podanie levamisolu, α -tokoferolu i deksametazonu hamuje aktywność osteoklastów przez co redukuje demineralizację kości zastosowanie kwasu acetylosalicylowego zwiększa syntezę macierzy kostnej, ale nie jej mineralizację a także hamuje rozprzestrzenianie się odpowiedzi zapalnej.

Celem publikacji trzeciej była analiza zawartości wybranych biopierwiastków w sklepieniu czaszki kurcząt, pochodzących z jaj dożółtkowo intoksykowanych TCDD, a także możliwość ochronnego działania α -tokoferolu.

W badaniach użyto 40 jaj kurzych podzielonych na 4 grupy doświadczalne oraz grupę kontrolną (C). Przed inkubacją, do jaj z grupy DMSO, wstrzyknięto 5 μ l samego DMSO; do jaj grupy TCDD, wstrzyknięto 5 μ l roztworu TCDD (5 ng/jajo); do jaj grupy TCDD+E wstrzyknięto jednocześnie 5 μ l roztworu TCDD i 10 μ l roztworu octanu α -tokoferolu; i do jaj grupy E podano 10 μ l octanu α -tokoferolu (1,8 mg/jajo). Otwory poiniekcyjne zabezpieczono parafiną, a jaja inkubowano do czasu wyklucia piskląt. 5-dniowe pisklęta płci męskiej uśpiono, a następnie pobrano sklepienia czaszek do badań zawartości Ca, Mg, Zn, Fe, Cu, Mn, przy zastosowaniu spektrometrii atomowej.

Habilitant nie stwierdził wpływu DMSO na badane parametry, co pozwoliło przysiądać efekty obserwowane w grupie TCDD wyłącznemu działaniu dioksyny. Aplikacja TCDD skutkowała istotnym statystycznie spadkiem zawartości magnezu, manganu, cynku oraz wapnia, przy jednoczesnym utrzymaniu zawartości miedzi. α -tokoferol powodował spadek zawartości miedzi. Po podaniu TCDD, zastosowany α -tokoferol nie miał wpływu na zawartość pierwiastków.

Habilitant wnioskuje, iż podanie α -tokoferolu, utrzymuje stężenie wapnia, magnezu i manganu oraz zwiększa stężenie cynku w sklepieniu czaszki kurczaków intoksykowanych TCDD w okresie rozwoju zarodkowego.

W czwartym artykule analizowano obecność koekspresji receptorów AhR i ER w rozwijających się zębach siecznych szczurów, których matki intoksykowano TCDD, a następnie przez okres 3 tygodni podawano kwas acetylosalicylowy lub α -tokoferol. Habilitant ocenił możliwości redukcji potencjalnych podioksynowych skutków ubocznych w strukturze szkliwa i zębiny u potomstwa intoksykowanych matek, poprzez jednoczesne zastosowanie α -tokoferolu lub ASA.

W badaniach wykorzystano 24 samice szczurów szczepu Buffalo, podzielone na 3 grupy doświadczalne oraz grupę kontrolną (C). Samice grupy kontrolnej (C) nie były

poddawane działaniu żadnych substancji chemicznych. W grupie samic (TCDD) aplikowano roztwór TCDD w jednorazowej dawce 5 µg/kg m.c. *i.m.* Samice (TCDD + E) otrzymały roztwór TCDD w jednorazowej dawce 5 µg/kg m.c. *i.m.* oraz przez 3 tygodnie roztwór octanu α-tokoferolu w standardowej dawce 30 mg/kg m.c./dzień *s.c.* W ostatniej grupie samic (TCDD + ASA) podano roztwór TCDD w jednorazowej dawce 5 µg/kg m.c. *i.m.* oraz przez 3 tygodnie roztwór kwasu acetylosalicylowego w standardowej dawce 50 mg/kg m.c./dzień *p.o.*

Po trzech tygodniach od podania TCDD, samice z grupy kontrolnej oraz grup doświadczalnych kojarzono z losowo dobranymi zdrowymi samcami, tego samego szczepu. W drugim dniu życia noworodki z poszczególnych grup uspiono, a następnie pobrano żuchwy do przeprowadzenia badań histologicznych oraz immunocytochemicznych.

Stopień ekspresji danego receptora analizowano w 100 komórkach, w co najmniej 3 polach widzenia. Każda pojedyncza komórka otrzymała wartość liczbowa 0–3 odpowiadającą intensywności reakcji. Następnie obliczono wartość średnią dla każdej z badanych grup.

U zdrowych osobników Habilitant wykazał bardzo słabą ekspresję receptora ER w cytoplazmie odonto-, amelo-, cemento- i osteoblastów oraz reakcję całkowicie negatywną w obrębie narządu szkliwotwórczego. Dodatnią reakcję na obecność receptora AhR odnotował w większości komórek rozwijającego się zęba - słabszą w odontoblastach w porównaniu z ameloblastami. W grupie zwierząt, którym podano TCDD obserwowano wzrost ekspresji receptora ER, przede wszystkim w obrębie cytoplazmy odonto- i ameloblastów, ale także w obrębie komórek mezenchymalnych. W ameloblastach odnotowano słabszą reakcję immunohistochemiczną na obecność receptora AhR. W grupie zwierząt, którym podawano α-tokoferol zaobserwowano słabą reakcję na obecność receptora ER oraz słabą/negatywną reakcję na obecność receptora AhR w narządzie szkliwotwórczym. Podanie kwasu acetylosalicylowego powodowało w narządzie szkliwotwórczym wystąpienie podobnej ekspresji receptorów AhR i ER do obserwowanej w grupie z α-tokoferolem, zaś w obrębie odontoblastów oraz sąsiadujących komórek mezenchymalnych słabą/pozytywną na obecność obu receptorów. Habilitant wykazał, że rozwój szkliwa i zębiny u zwierząt intoksykowanych TCDD był opóźniony. Ameloblasty miały kształt prostopadłościanu, sporadycznie cylindryczny. Odontoblasty znajdowały się w bliskim sąsiedztwie z komórkami mezenchymalnymi miazgi. Ilość powstałych zmineralizowanych twardych tkanek zęba: zębiny i szkliwa w grupie dioksynowej była dwukrotnie mniejsza niż u zdrowych osobników. Podawanie α-tokoferolu lub kwasu salicylowego skutkowało powstaniem podobnego obrazu histologicznego jak w grupie TCDD, przy czym ASA wpływał pozytywnie na polaryzację, a tym samym na większą dojrzałość odontoblastów.

Habilitant wnioskuje, że obserwowana koekspresja AhR i ER w cytoplazmie komórkowej podczas rozwoju zęba sugeruje, że receptory te kontrolują procesów proliferacji, różnicowania oraz apoptozy komórek. Wzrost ekspresji receptora AhR w grupach TCDD+E i TCDD+ASA wskazuje na zapobiegawcze działanie leków przeciwutleniających i przeciwzapalnych, które mogą ograniczyć negatywne skutki spowodowane przez TCDD.

W piątej publikacji Habilitant oceniał, czy w perspektywie długoterminowej α -tokoferol lub kwas acetylosalicylowy modyfikują działanie TCDD w zakresie składu mineralnego sklepienia czaszki u potomstwa samic szczurów narażanych na ten ksenobiotyk. Ponadto określił dynamikę tych zmian w czasie trwania eksperymentu.

W badaniach posłużono się 24 samicami szczurów szczepu Buffalo, podzielonych na 3 grupy doświadczalne oraz grupę kontrolną. Samice grupy kontrolnej (I) nie były poddawane działaniu żadnej substancji chemicznych. Samicom (II) podano wyłącznie roztwór TCDD w jednorazowej dawce 5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ m.c. *i.m.* Samice (III) otrzymały roztwór TCDD w jednorazowej dawce 5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ m.c. *i.m.* oraz przez 3 tygodnie roztwór octanu α -tokoferolu w standardowej dawce 30 mg/kg m.c./dzień *s.c.* W ostatniej grupie samic (IV) podano roztwór TCDD w jednorazowej dawce 5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ m.c. *i.m.* oraz przez 3 tygodnie roztwór kwasu acetylosalicylowego w standardowej dawce 50 mg/kg m.c./dzień *p.o.*

Po 3 tygodniach od podania TCDD, samice wszystkich grup kojarzono z losowo dobranymi zdrowymi samcami, z tego samego szczepu. Po porodzie szczury podzielono na 4 grupy (1,2,3,4 - pochodzące odpowiednio od samic: I,II,III,IV), z których każda zawierała po 24 osobniki. Po upływie 1, 4, 6 oraz 24 tygodni usypiano 6 losowo wybranych szczurów z danej grupy i pobierano od nich sklepienia czaszek do badań zawartości Ca, Mg, Fe, Zn, przy zastosowaniu spektrometrii atomowej.

Habilitant odnotował, iż stężenie wapnia w kościach sklepienia czaszki zależy od rodzaju zastosowanej substancji. W czwartym tygodniu eksperymentu zaobserwował istotny statystycznie wzrost stężenia wapnia w porównaniu do kontroli (najwyższe wartości odnotowano w grupie zwierząt, których matki intoksykowano TCDD lub kwasem acetylosalicylowym). TCDD skutkowało spadkiem stężenia tego pierwiastka w szóstym tygodniu, i wzrostem jego stężenia w 24 tygodniu eksperymentu. W grupach 2 i 3 zaobserwowano wzrost stężenia magnezu już w czwartym tygodniu, w grupie 4, najwyższe stężenia magnezu w kościach sklepienia czaszki odnotowano w 6 tygodniu eksperymentu. Habilitant zaobserwował obniżenie stężenia żelaza w sklepieniu czaszki po podaniu TCDD. Biorąc pod uwagę czas interakcji pomnożony przez czynnik farmakologiczny, w grupach z TCDD zaobserwowano spadek zawartości Fe w czwartym tygodniu eksperymentu. Podanie

TCDD skutkowało stopniowym wzrostem stężenia cynku, podanie kwasu acetylosalicylowego i α -tokoferolu nie wpływało na stężenie cynku w pierwszej fazie doświadczenia.

Habilitant wnioskuje, iż TCDD pośrednio zakłóca procesy mineralizacji i obrotu kostnego w sklepieniu czaszek potomstwa. Zastosowanie α -tokoferolu normalizuje procesy resorpcji i tworzenia kości, utrzymując z biegiem czasu zawartość badanych pierwiastków na poziomie fizjologicznym. Podawanie kwasu acetylosalicylowego ogranicza procesy resorpcji tkanki kostnej, co wpływa na zawartość pierwiastków ważnych dla procesu kościotworzenia.

Zastosowane przez Habilitanta metody, modele eksperymentalne i narzędzia badawcze i opracowanie uzyskanych wyników metodami statystycznymi, jak również dobór piśmiennictwa i struktura publikacji wchodzących w skład osiągnięcia naukowego są adekwatne i nie budzą zastrzeżeń, co znalazło aprobatę niezależnych, międzynarodowych Recenzentów. Na szczególne podkreślenie zasługuje szeroki wachlarz metod badawczych i bardzo ciekawy dobór modeli eksperymentalnych użytych przez Habilitanta, co uwiarygadnia wyniki i podnosi ich wartość zarówno kliniczną, jak i naukową.

Chciałabym również podkreślić, że prezentowane wyniki badań mają charakter zarówno poznawczy, jak i aplikacyjny. Niezwykle ciekawym aspektem badań jest określenie przydatności wybranych środków farmakologicznych w ograniczeniu negatywnych skutków działania TCDD na tkanki zmineralizowane. Elementem nowatorskim było wykazanie, iż tokoferol w największym stopniu ogranicza efekty negatywnego działania TCDD poprzez utrzymanie homeostazy tkanek i niwelowanie stresu oksydacyjnego.

Doktor Dobrzański był kierownikiem dwóch grantów, jednego uczelnianego, a drugiego dedykowanego młodemu naukowcom. Był również wykonawcą 4 grantów, w tym dwóch dedykowanych młodemu naukowcom i dwóch grantów uczelnianych.

Na podkreślenie zasługuje fakt, że Habilitant jest współtwórcą wzoru przemysłowego „System modułowych płytek do osteotomii”, czym doskonale wpisuje się w kierunek współczesnej nauki.

3. Ocena dorobku dydaktyczno-organizacyjnego

W ramach swoich obowiązków dydaktycznych Habilitant prowadzi:

- zajęcia przedkliniczne z zakresu stomatologii zachowawczej z endodoncją dla studentów II roku kierunku lekarsko-dentystycznego,
- zajęcia kliniczne i seminaryjne z zakresu stomatologii zachowawczej z endodoncją dla studentów III, IV roku kierunku lekarsko-dentystycznego
- zajęcia kliniczne z zakresu stomatologii zachowawczej z endodoncją dla studentów

V roku kierunku lekarsko-dentystycznego

- zajęcia kliniczne z zakresu stomatologii dziecięcej dla studentów IV roku kierunku lekarsko-dentystycznego
- zajęcia laboratoryjne z zakresu technik ortodontycznych dla studentów II, III roku kierunku techniki dentystyczne
- wykłady z zakresu propedeutyki ortodoncji dla studentów I roku kierunku techniki dentystyczne
- wykłady z zakresu technik ortodontycznych dla studentów II, III roku kierunku techniki dentystyczne

Dr Dobrzański prowadzi praktyczne egzaminy dyplomowe z zakresu stomatologii zachowawczej z endodoncją dla studentów V roku kierunku lekarsko-dentystycznego, jak również praktyczne egzaminy z zakresu ergonomii w ramach przedmiotu stomatologia przedkliniczna dla studentów II roku kierunku lekarsko-dentystycznego i egzaminy teoretyczne dla studentów I, II, III roku kierunku techniki dentystyczne. Jest również opiekunem przedmiotu stomatologia zintegrowana.

Pan Doktor wypełnia swoje rozliczne obowiązki dydaktyczne również w ramach English Division.

Habilitant jest współzałożycielem oraz opiekunem Koła Naukowego Stomatologii Eksperymentalnej i Badań Biomateriałów działającym przy Zakładzie Chirurgii Eksperymentalnej i Badań Biomateriałów UMW.

Uwagę przykuwają liczne współprace Habilitanta z innymi jednostkami naukowymi: Instytutem Konstrukcji i Eksploatacji Maszyn Politechniki Wrocławskiej Instytutem Niskich Temperatur i Badań Strukturalnych im. Włodzimierza Trzebiatowskiego Polskiej Akademii Nauk we Wrocławiu Instytutem Zdrowia Państwowej Wyższej Szkoły Zawodowej im. Angelusa Silesiusa w Wałbrzychu Katedrą Inżynierii Biomedycznej, Mechatroniki i Teorii Mechanizmów Politechniki Wrocławskiej Katedrą Higieny Środowiska i Dobrostanu Zwierząt Uniwersytetu Przyrodniczego we Wrocławiu Katedrą i Zakładem Chirurgii Stomatologicznej Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu Katedrą i Zakładem Mikrobiologii Lekarskiej Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu

Katedrą i Zakładem Biochemii Lekarskiej Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu
Katedrą Żywienia Człowieka Uniwersytetu Przyrodniczego we Wrocławiu
Zakładem Chirurgii Eksperymentalnej i Badania Biomateriałów Uniwersytetu
Medycznego we Wrocławiu -
Zakładem Anatomii Zwierząt Uniwersytetu Przyrodniczego we Wrocławiu
Zakładem Fizjologii Zwierząt Uniwersytetu Przyrodniczego we Wrocławiu
Zakładem Histologii i Embriologii Uniwersytetu Przyrodniczego we Wrocławiu
Samodzielną Pracownią Neurotoksykologii i Diagnostyki Środowiskowej Uniwersytetu
Medycznego we Wrocławiu.

Dr Dobrzański jest członkiem PTS i PTO, przy czym od 2016 roku pełni funkcję prezesa Oddziału Dolnośląskiego PTS, a od 2018 r jest sekretarzem Głównej Komisji Rewizyjnej PTS.

W ramach swojej działalności w PTS zorganizował 17 konferencji naukowo-szkoleniowych oraz 3 szkolenia praktyczne dla lekarzy dentystów. Był kierownikiem specjalizacji w zakresie stomatologii zachowawczej 7 lekarzy dentystów, jak również wielokrotnie kierownikiem stażu kierunkowego w zakresie stomatologii zachowawczej lekarzy dentystów realizujących szkolenie specjalizacyjne w innych specjalnościach stomatologicznych.

Habilitant był promotorem pomocniczym w 8 postępowaniach o nadanie stopnia doktora nauk, co dowodzi o ogromnego zaangażowaniu Kandydata w rozwój młodych pracowników nauki. Był również wielokrotnie recenzentem prac licencjackich na kierunku Techniki Dentystyczne w Instytucie Zdrowia Państwowej Wyższej Szkoły Zawodowej im Angelusa Silesiusa w Wałbrzychu, jak również członkiem komisji przeprowadzających obrony.

Habilitant jest członkiem Rady Naukowej czasopisma Gerontologia Współczesna i Inżynier i Fyzyk Medyczny, jak również recenzentem w 14 czasopismach naukowych, w tym z listy filadelfijskiej.

W ramach poszerzania swoich horyzontów klinicznych i naukowych Kandydat odbył 3 krajowe i jeden zagraniczny staż naukowy.

Habilitant zaangażowany jest w sprawy organizacyjne macierzystej Uczelni. Jest członkiem Senackiej Komisji Badań Naukowych, Zespołu ds. nowego statutu Uczelni w zakresie nauki, Komisji Dyscyplinarnej ds. Studentów, Rady Wydziału Lekarsko-Dentystycznego, Wydziałowego Zespołu ds. Dobrostanu Zwierząt, Komisji Nagród, Komisji ds. Restrukturyzacji i Rozwoju i Komisji Rekrutacyjnej.

Pan Doktor Dobrzański był trzykrotnie nagradzany przez Rektora UMW, otrzymując nagrodę zespołową i dwie nagrody indywidualne I stopnia. Habilitant otrzymał wyróżnienie podczas Międzynarodowej Interdyscyplinarnej Konferencji Naukowo-Szkoleniowej 7 Majówka Młodej Fizjoterapii, jak również Srebrną Odznakę Honorową UMW.

4. Wniosek końcowy

Podsumowując przebieg pracy zawodowej udokumentowany dorobkiem naukowym oraz działalnością dydaktyczno-organizacyjną dr n. med. Macieja Dobrzańskiego potwierdzam wystarczające podstawy prawidłowego rozwoju naukowego Habilitanta, który realizuje zdefiniowane zainteresowania badawcze. Uwzględniając jednocześnie **pozytywną bardzo wysoką merytoryczną ocenę wartości osiągnięcia naukowego**, przedstawionego jako cykl spójnych tematycznie 5 prac badawczych, stwierdzam, że dr n. med. Maciej Dobrzański spełnia warunki formalne określone Ustawą o Stopniach Naukowych i Tytule Naukowym oraz o Stopniach i Tytule w zakresie sztuki (z dnia 14 marca 2003 r, Dz.U.Nr 65, poz. 595, ze zm, w Dz.U. z 2005 r. Nr 164, poz. 1365 oraz w Dz.U. z 2011 r. Nr 84, poz.455) do uzyskania stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych w dyscyplinie stomatologia i zwracam się do Wysokiej Rady Wydziału Lekarsko-Stomatologicznego Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu o dopuszczenie dr n.med. Macieja Dobrzyńskiego do dalszych etapów przewodu habilitacyjnego.


Prof. dr hab. Anna Zalewska
specjalista stomatologii dziecięcej
8897157