



WARSZAWSKI UNIWERSYTET MEDYCZNY
MEDICAL UNIVERSITY OF WARSAW

Zakład Stomatologii Zintegrowanej
Kierownik: dr hab.n.med. Izabela Strużycka

**Ocena dorobku naukowego, dydaktycznego, organizacyjnego
oraz cyklu publikacji powiązanych tematycznie**

pt.” Badanie struktury tkanek zmineralizowanych po stosowaniu wybranych środków farmakologicznych w bezpośrednim i pośrednim zwierzęcym modelu intoksykacji 2,3,7,8 – tetrachlorodibenzo-p-dioksyną (TCDD)”

dr n. med. Macieja Dobrzyńskiego

adiunkta w Katedrze i Zakładzie Stomatologii Zachowawczej i Dziecięcej

Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

I. Ogólne dane o kandydacie do stopnia doktora habilitowanego

Dr n. med. Maciej Dobrzyński ukończył Wydział Lekarsko-Stomatologiczny Akademii Medycznej im. Piastów Śląskich we Wrocławiu, uzyskując dyplom lekarza dentysty w 2004 roku.

W 2005 roku rozpoczął pracę jako asystent w Katedrze i Zakładzie Stomatologii Zachowawczej i Dziecięcej Akademii Medycznej im. Piastów Śląskich. Jego zainteresowania naukowe zaowocowały pracą doktorską i w 2010 roku uzyskał stopień doktora nauk medycznych z zakresu stomatologii, na podstawie rozprawy pod tytułem: „*Wpływ tokoferolu i kwasu acetylosalicylowego na strukturę narządu zębowego u potomstwa samic szczurów poddanych działaniu 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioksyny (TCDD)*”. Promotorami dysertacji byli: dr hab. Ireneusz Całkosiński, prof. nadzw., oraz prof. dr hab. Urszula Kaczmarek.

Równoległe z pracą badawczą Kandydat rozwijał się zawodowo, uzyskując w 2010 roku specjalizację w zakresie stomatologii zachowawczej z endodoncją, a w 2016 roku dyplom specjalisty w dziedzinie ortodoncji. W 2014 roku został mianowany adiunktem w Katedrze i Zakładzie Stomatologii Zachowawczej i Dziecięcej Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu. W latach 2016-2018, po uzyskaniu tytułu specjalisty w zakresie ortodoncji, był zatrudniony na stanowisku starszego wykładowcy w Instytucie Zdrowia Państwowej Wyższej Szkoły Zawodowej im. Angelusa Silesiusa w Wałbrzychu.

II. Rozprawa habilitacyjna. Ocena cyklu publikacji powiązanych tematycznie zatytułowanych „*Badanie struktury tkanek zmineralizowanych po stosowaniu wybranych środków farmakologicznych w bezpośrednim i pośrednim zwierzęcym modelu intoksykacji 2,3,7,8 – tetrachlorodibenzo-p-dioksyną (TCDD)*”

Rozprawę habilitacyjną dr n. med. Macieja Dobrzyńskiego stanowi cykl 5 oryginalnych prac powiązanych tematycznie, ujętych pod wspólnym tytułem: „*Badanie struktury tkanek zmineralizowanych po stosowaniu wybranych środków farmakologicznych w bezpośrednim i pośrednim zwierzęcym modelu intoksykacji 2,3,7,8 – tetrachlorodibenzo-p-dioksyną (TCDD)*” opublikowanych w recenzowanych czasopismach, znajdujących się w bazie Journal Citation Reports (JCR). Łączna punktacja 5 prac stanowiących podstawę osiągnięcia, wynosi: 105 punktów MNiSW, a sumaryczny współczynnik Impact Factor: 9,880. We wszystkich pracach Kandydat jest pierwszym oraz korespondencyjnym autorem, a według oświadczenia Kandydata, jego udział w realizacji publikacji jest przeważający. W dokumentacji znajdują się oświadczenia współautorów, dotyczące ich indywidualnego wkładu w prace, wskazane przez dr n.med. Macieja Dobrzyńskiego, jako jego osiągnięcie naukowe w postępowaniu habilitacyjnym. Na cykl prac składają się następujące publikacje:

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

3. Maciej Dobrzyński, Piotr Kuropka, Małgorzata Tarnowska, Marzena Styczyńska, Krzysztof Dudek, Anna Leśków, Sara Targońska, Rafał J. Wigłusz.: *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. Wigłusz.: *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. Wigłusz.: *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

Prezentowany przez Kandydata obszar badań dotyczy trujących substancji chemicznych, będących produktami ubocznymi wielu procesów technologicznych. Ksenobiotyki będące truciznami środowiskowymi, stanowią istotne zagrożenie dla zdrowia człowieka. Obecność ich w otaczającym nas środowisku jest wynikiem rozwoju cywilizacji i dynamicznej ewolucji różnych gałęzi przemysłu. Nieustannie kontynuowane są badania w najlepszych ośrodkach naukowych w świecie, dotyczące prac nad wpływem niekorzystnych czynników biologicznych, chemicznych czy fizycznych pochodzących z otoczenia, na zdrowie człowieka. Badania te wykazują, że toksyczne metale czy dioksyny, mogą mieć niekorzystny wpływ na stan zdrowia jamy ustnej, jak również zmiany obserwowane w jamie ustnej, mogą być wykładnikiem narażenia człowieka na określony rodzaj substancji trującej.

Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu jest jednym z wiodących ośrodków w Polsce, zajmujących się stomatologią środowiskową, której nadrzędnym celem są badania nad wpływem wybranych substancji trujących na strukturę narządu zębowego.

Habilitant postawił sobie bardzo ambitne i aktualne cele. Kandydat postanowił zbadać problem wpływu TCDD na organizm ludzki w dwóch aspektach:

1. Określić skutki oddziaływania TCDD na tkanki zmineralizowane
2. Poprzez zastosowanie wybranych środków farmakologicznych zminimalizować negatywne skutki działania dioksyny.

Dotychczasowe badania wykazały, że TCDD powoduje destrukcję tkanki łącznej. Indukuje odczyn zapalny poprzez hamowanie syntezy kolagenu typu I oraz indukcję stresu oksydacyjnego, skutkiem czego jest wzrost stężenia interleukin prozapalnych aktywujących osteoklastogenezę. Jak wykazują badania, zahamowanie przez dioksynę aktywności fosfatazy zasadowej oraz niektórych białek inicjujących proces mineralizacji, może wpływać na tworzenie gorszych jakościowo tkanek twardych. Ponieważ TCDD zaburza gospodarkę estrogenową, przyczyniając się do zmniejszenia odkładania wapnia, dlatego Kandydat postanowił ocenić zawartości pierwiastków, takich jak Ca,P,Mg,Zn,Fe w tkankach zmineralizowanych. TCDD stymuluje również rozkład włókien kolagenowych, jeśli nastąpi zwiększenie stężenia kortykosteronu. Zaburzenie procesu syntezy kolagenu może wystąpić przy aktywacji receptora AhR przez dioksynę, co może skutkować zaburzeniami struktury przestrzennej tkanki kostnej, zębiny czy cementu. Wg Kandydata ocena ekspresji receptorów ER oraz AhR w powiązaniu z badaniem struktury tkanek zmineralizowanych po stosowaniu TCDD może dostarczyć nowych obserwacji w zakresie wiedzy toksykologicznej. Autor przyjął założenie, że dioksyna może wpływać na strukturę kości oraz zębów, przede wszystkim w okresie rozwojowym i dlatego zdecydował się na wybór bezpośredniego oraz pośredniego modelu intoksykacji tym związkiem. Wynika to z obserwacji wcześniej poczynionych przez Kandydata, który stwierdził niedorozwój kośćca i zaburzenia rozwojowe u potomstwa szczurów, którym podano TCDD. W związku z tym postanowił zbadać ich strukturę i wytrzymałość biomechaniczną. Ponadto wcześniejsze badania własne oceniające strukturę narządu zębowego u 2-dniowych szczurzych noworodków, których matki intoksykowano TCDD, wykazały słabiej nasilony stopień rozwoju amelo- i odontoblastów w porównaniu ze zdrowymi osobnikami. Stało się to przyczynkiem do podjęcia kolejnych eksperymentów, których celem była ocena stopnia rozwoju i struktury tkanki kostnej w długoterminowych obserwacjach.

Istotnym celem badań prowadzonych przez Habilitanta było badanie skuteczności działania wybranych środków farmakologicznych aby zminimalizować negatywne skutki działania dioksyny. Habilitant zastosował środki farmakologiczne posiadające przeciwzapalne oraz immunomodulujące właściwości. Dodatkowo niektóre z nich wykazują zdolność blokowania receptora AhR, uniemożliwiając w ten sposób dioksynie, stworzenie aktywnego połączenia z tym receptorem.

Habilitant podjął się trudnego i bardzo istotnego tematu badawczego. Wybrana tematyka badań ma ogromny aspekt poznawczy i praktyczny, bowiem problem ryzyka powstawania powikłań zdrowotnych związanych z narażeniem na działanie trucizn środowiskowych, stanowi niezmiennie ogromne wyzwanie. Badania oparte są na solidnych podstawach naukowych. Obserwacje poczynione w pracy doktorskiej Habilitanta, związane z zaburzeniem struktury narządu żucia u potomstwa samic szczurów intoksykowanych 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioksyną (TCDD), stały się punktem wyjścia do prowadzenia dalszych badań w obszarze biostruktury tkanek zmineralizowanych, w których wykorzystano inne modele doświadczalne intoksykacji tym związkami. Ich wyniki zostały opublikowane w cyklu 5 powiązanych tematycznie prac, stanowiącym osiągnięcie naukowe w postępowaniu habilitacyjnym.

W pierwszej kolejności Kandydat badał zależność pomiędzy ekspozycją na TCDD samic szczurów a zawartością wapnia oraz magnezu w tkance kostnej sklepienia czaszki u ich potomstwa, a także oceniał protekcyjną rolę α - tokoferolu stosowanego w dwóch różnych dawkach. Ochronne stosowanie tokoferolu w maksymalnej dawce 420 mg/kg m.c. spowodowało znacząco mniejszy podioksynowy spadek zawartości magnezu w tkance kostnej. Habilitant udowodnił również, że α - tokoferol może być skutecznym środkiem w prewencji intoksykacji dioksyną. Przeprowadzony eksperyment pokazał, że podawanie niewielkich dawek tej witaminy (30 mg/kg m.c.) samicom szczurów intoksykowanym TCDD może skutecznie zmniejszać potencjalny negatywny wpływ dioksyny na zawartość magnezu i wapnia w tkance kostnej ich potomstwa. Stanowi to znaczące osiągnięcie Habilitanta przedstawione w *Artykule 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

Kandydat konsekwentnie kontynuował badania.

Kolejnym celem badań było określenie oddziaływania TCDD na właściwości mechaniczne i strukturę kości, co jest niezwykle cenne, ponieważ niewiele jest badań w piśmiennictwie na ten temat. W tym projekcie Autor kontynuował badania nad określeniem potencjalnego wpływu α - tokoferolu, dodatkowo levamisolu, deksametazonu oraz kwasu acetylosalicylowego w ograniczeniu toksycznego działania dioksyny. Projekt jest niezwykle ciekawy, ponieważ wszystkie zastosowane środki farmakologiczne posiadają odmienny mechanizm działania, a ponadto ich aktywność zmienia różne punkty szlaku działania toksycznego TCDD. Zastosowanie α - tokoferolu umożliwia zahamowanie aktywności molekularnej receptora AhR oraz ograniczenie powstawania końcowych produktów biotransformacji dioksyn. Z badań wynika, iż działanie dioksyny doprowadza do powstania procesu zapalnego poprzez wytwarzanie wolnych rodników oraz stymulację cyklooksygenazy-2, która odpowiada za produkcję prostanooidów, stanowiących induktory zapalenia. W związku z tym Habilitant w swoim projekcie zastosował deksametazon (DEX) jako typową substancję przeciwzapalną oraz levamisol (LEV) jako lek immunomodulujący. Eksperyment prowadzono na 7 grupach doświadczalnych samic szczurów bezpośrednio narażonych na działanie TCDD. Obserwacje prowadzono przez 7 tygodni.

Uzyskane wyniki wykazały, że dioksyny oddziałując destrukcyjnie na metabolizm tkanki kostnej oraz proces kościotworzenia spowodowały zmiany zarówno we właściwościach mechanicznych, jak i strukturalnych tkanki kostnej. W badaniu histologicznym wykazano, że TCDD powoduje nasilenie procesów osteoresorpcyjnych, którym towarzyszy nasiloną syntezą kości, co prowadzi do powstania zaburzonej struktury trzonów. W przypadku stosowania levamisolu, częściowo zachowana jest struktura kości zbitej, nasady natomiast wykazują wyraźne skostnienia w obrębie szpiku kostnego. Natomiast przy zastosowaniu α - tokoferolu oraz deksametazonu, kości są w swojej strukturze podobne do siebie oraz do kości z grupy kontrolnej.

W toku dalszych badań zaobserwowano, że pod wpływem TCDD doszło do zwiększenia zawartości cynku i żelaza oraz do spadku zawartości wapnia w kościach, co doprowadziło do odwrócenia stosunku Ca:P. Ponadto, stwierdzono spadek zawartości magnezu w kościach podczas wyłącznej ekspozycji na TCDD. W tym przypadku wykazano działanie ochronne levamisolu, natomiast α - tokoferol oraz deksametazon pogłębiały spadek zawartości tego pierwiastka.


7

W przeprowadzonych badaniach wykazano, że TCDD wpływa na poziom mineralizacji kości aktywując procesy adaptacyjne, które prowadzą do poważnych zmian w mechanicznych oraz strukturalnych właściwościach kości. Zastosowanie levamisolu, α - tokoferolu i deksametazonu zmniejsza demineralizację kości poprzez hamowanie rekrutacji osteoklastów, podczas gdy zastosowanie kwasu acetylosalicylowego zwiększa syntezę macierzy kostnej, ale nie jej mineralizację, a także hamuje rozprzestrzenianie się odpowiedzi zapalnej. Uzyskane przez Kandydata wyniki mają duże znaczenie kliniczne. Omawiany zakres badań dokumentuje *Artykuł 2: Maciej Dobrzyński, Celina Pezowicz, Magdalena Tomanik, Piotr Kuropka, Krzysztof Dudek, Katarzyna Fita, Marzena Styczyńska, Rafał J. Wigłusz.: 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

Ambitne cele pracy badawczej Habilitanta zostały sformułowane w kolejnym projekcie, w którym analizował zawartość wybranych biopierwiastków w sklepieniu czaszki kurcząt, pochodzących z jaj dożółtkowo intoksykowanych TCDD. Kandydat badał również możliwość ochronnego działania α - tokoferolu w tym przypadku. Wartość przeprowadzonych badań jest szczególnie warta podkreślenia, gdyż w tym przypadku zastosowany model intoksykacji umożliwił uzyskanie bezpośredniej interakcji TCDD oraz α - tokoferolu z rozwijającym się zarodkiem. Z przeprowadzonych badań wynika iż podanie α - tokoferolu, jako związku ochronnego, prowadzi do utrzymania zawartości wapnia, magnezu i manganu oraz zwiększenia zawartości cynku w sklepieniu czaszki kurczaków intoksykowanych TCDD, w okresie rozwoju zarodkowego. Wyniki tych badań zostały umieszczone w *Artykule 3: Maciej Dobrzyński, Piotr Kuropka, Malgorzata Tarnowska, Marzena Styczyńska, Krzysztof Dudek, Anna Leśków, Sara Targońska, Rafał J. Wigłusz.: 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.

Dociekliwość naukowa Habilitanta sprawiła, że powyższa tematyka pracy badawczej była kontynuowana na populacji 24 szczurów. Habilitant zbadał w perspektywie długoterminowej (po upływie 1,4,6,24 tygodni) jak α - tokoferol lub kwas acetylosalicylowy modyfikują działanie TCDD w zakresie składu mineralnego (Ca,Fe,Mg,Zn) sklepienia czaszki u potomstwa samic szczurów intoksykowanych tym ksenobiotykiem. Ponadto określił dynamikę tych zmian w czasie trwania eksperymentu. Wykazał iż zawartość wapnia w sklepieniu czaszki zależy od stosowanych substancji.

ul. Miodowa 18, 00-246 Warszawa
tel.: 22 502 20 32-, faks: 22 502 20 38
e-mail: izabela.struzicka@wum.edu.pl
www.wum.edu.pl



Z przeprowadzonych badań wynika iż TCDD pośrednio zakłóca procesy mineralizacji i obrotu kostnego w sklepieniu czaszek potomstwa szczurów. 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. *Artykuł 5: Maciej Dobrzyński, Piotr Kuropka, Małgorzata Tarnowska, Krzysztof Dudek, Marzena Styczyńska, Anna Leśków, Sara Targońska, Rafał J. Wigłusz.: Indirect study of the effect of atocopherol 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*

W ostatniej z prac (*Artykuł 4*), 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 (ASA) lub α -tokoferol. Ponadto oceniono możliwości ograniczenia potencjalnych podioksynowych defektów w strukturze szkliwa i zębiny u potomstwa intoksykowanych matek, poprzez jednoczesne zastosowanie α -tokoferolu lub ASA. Warto podkreślić, że stopień ekspresji danego receptora analizowano w 100 komórkach, w co najmniej 3 polach widzenia. W grupie zwierząt intoksykowanych TCDD ujawniono zwiększoną ekspresję receptora ER, głównie w obrębie cytoplazmy odonto- i ameloblastów, ale także w obrębie komórek mezenchymalnych. Ponadto w ameloblastach zaobserwowano znacznie słabszą reakcję immunohistochemiczną na obecność receptora AhR. Z kolei w grupie zwierząt suplementowanych α -tokoferolem w narządzie szkliwotwórczym zaobserwowano słabą reakcję na obecność receptora ER oraz słabą/negatywną reakcję na obecność receptora AhR. Stosowanie kwasu acetylosalicylowego skutkowało występowaniem w narządzie szkliwotwórczym podobnej ekspresji receptorów AhR i ER do obserwowanej w grupie z α -tokoferolem.

Rozwój szkliwa i zębiny u zwierząt intoksykowanych TCDD był opóźniony. Podawanie α -tokoferolu lub kwasu salicylowego warunkowało obecność podobnego obrazu histologicznego jak w grupie TCDD, jednakże podawany ASA wpływał pozytywnie na polaryzację odontoblastów, co było dowodem osiągnięcia przez te komórki większego stopnia dojrzałości. *Artykuł 4: Maciej Dobrzyński, Piotr Kuropka, Anna Leśków, Katarzyna Herman, Małgorzata Tarnowska, Rafał J. Wigłusz.: 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

Oceniając wszystkie pięć prac będących głównym osiągnięciem Habilitanta, pragnę podkreślić doskonałe przygotowanie merytoryczne Autora do prowadzenia badań. Wskazuje na to przygotowanie przeglądu piśmiennictwa oraz zaplanowanie poszczególnych eksperymentów, a także sposób opracowania i prezentacji uzyskanych wyników badań. Wartością cyklu prac jest wieloaspektowe ujęcie tematyki badań. Każda praca jest ważnym źródłem wiedzy. Zastosowane metody badawcze nie budzą zastrzeżeń. Prezentacja i omówienie wyników są wyczerpujące i bardzo klarownie przedstawione.

Istotną wartością badań Habilitanta jest nie tylko uzyskanie wyniku. Istotną wartością jest wkład w poszukiwanie nowych rozwiązań problemu.

Z pełnym przekonaniem mogę stwierdzić, że Habilitant wykazał się bardzo dobrą znajomością podjętego tematu. Prezentowane osiągnięcie naukowe w postaci cyklu prac stanowi oryginalny i twórczy dorobek dr n.med. Macieja Dobrzyńskiego, a uzyskane wyniki i zawarte wnioski stanowią istotny wkład w postęp wiedzy w obszarze stomatologii środowiskowej.

Na podkreślenie zasługuje istotny wymiar kliniczny otrzymanych wyników.

Wykazano charakter negatywnych zmian strukturalnych i biomechanicznych w tkankach twardych po podaniu 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioksyny.

Udowodniono iż TCDD wpływa na zawartość pierwiastków w kościach sklepienia czaszki oraz określono dynamikę przebudowy tkanki kostnej.

Scharakteryzowano również ekspresję receptorów ER oraz AhR w zębach siecznych i tkankach przyległych w warunkach fizjologicznych oraz po zastosowaniu dioksyny.

Ostatnim bardzo istotnym aspektem badań, mającym zastosowanie praktyczne, było określenie przydatności wybranych środków farmakologicznych w ograniczeniu negatywnych skutków działania TCDD na tkanki zmineralizowane.

Niewątpliwą wartością pracy jest również fakt iż w badaniach nad wpływem TCDD na organizm wykorzystano różne modele doświadczalne. Oceniano tkanki zmineralizowane u szczurów poddanych działaniu dioksyny, u potomstwa szczurów intoksykowanych nią samic, a także u ptaków, po dozarodkowym podaniu TCDD.

Elementem nowatorskim przeprowadzonych eksperymentów było wykazanie iż tokoferol w największym stopniu ogranicza efekt negatywnego działania TCDD poprzez utrzymanie homeostazy tkanek i zapobieganie powstawaniu stresu oksydacyjnego, a w konsekwencji procesów zapalnych.

III. Ocena pozostałego dorobku naukowego

Poza dorobkiem zaliczanym do cyklu habilitacyjnego dr n.med. Maciej Dobrzyński prowadził badania w kilku innych obszarach takich jak, patofizjologia, stomatologia doświadczalna i kliniczna, a także historia stomatologii.

Prace zostały opublikowane w recenzowanych czasopismach naukowych o łącznej punktacji IF: 50,734; i punktacji MNiSW: 910,0. Po wyłączeniu 5 prac oryginalnych wchodzących w skład cyklu habilitacyjnego, dorobek naukowy Kandydata stanowi 120 artykułów 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, w tym 10 z IF (punktacji z tych prac nie uwzględniano w sumarycznym dorobku naukowym).

Godne podkreślenia jest prowadzenie przez Habilitanta badań w oparciu o interdyscyplinarne zespoły badawcze, w których obok naukowców reprezentujących specjalności stomatologiczne znaleźli się przedstawiciele innych dyscyplin naukowych.

Dr n.med. Maciej Dobrzyński od początku swojej pracy zawodowej brał aktywny udział w życiu środowiska naukowego i specjalistycznego.

Po ukończeniu studiów, dr n. med. Maciej Dobrzyński nawiązał współpracę naukową z wieloma renomowanymi krajowymi ośrodkami naukowymi, co świadczy o interdyscyplinarności prowadzonych badań oraz dużej wszechstronności Kandydata. Wśród tych ośrodków znalazły się:

Instytut Konstrukcji i Eksploatacji Maszyn Politechniki Wrocławskiej – w zakresie badań termowizyjnych w stomatologii,

Instytut Niskich Temperatur i Badań Strukturalnych im. Włodzimierza Trzebiatowskiego Polskiej Akademii Nauk we Wrocławiu – w zakresie kompleksowej oceny fizykochemicznej biomateriałów oraz ich komponentów,

Instytut Zdrowia Państwowej Wyższej Szkoły Zawodowej im. Angelusa Silesiusa w Wałbrzychu – w zakresie przydatności technik odlewniczych w wytwarzaniu modułowych płytek do osteosyntezy,

Katedra Inżynierii Biomedycznej, Mechatroniki i Teorii Mechanizmów Politechniki Wrocławskiej – w zakresie badań biomechanicznych tkanki kostnej oraz mikrotomograficznych uzębienia,

Katedra Higieny Środowiska i Dobrostanu Zwierząt Uniwersytetu Przyrodniczego we Wrocławiu – w zakresie analizy wielopierwiastkowej tkanek zmineralizowanych i biomateriałów stomatologicznych,

Katedra i Zakład Chirurgii Stomatologicznej Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu – w zakresie traumatologii stomatologicznej, przydatności zindywidualizowanych struktur funkcjonalnych wytwarzanych metodą SLM na bazie stopu Ti-6Al-7Nb oraz przydatności lasera Er:YAG w opracowywaniu tkanek zęba oraz jego interakcji ze stopami tytanu,

Katedra i Zakład Mikrobiologii Lekarskiej Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu – w zakresie oceny tworzenia się biofilmu na powierzchni wybranych biomateriałów stomatologicznych,

Katedra i Zakład Biochemii Lekarskiej Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu – w zakresie oceny wielonarządowego działania dioksyn w warunkach in vivo oraz oceny ekspresji receptorów końcowych produktów zaawansowanej glikacji (AGE) w obrębie komórek narządu zębowego,

Katedra Żywienia Człowieka Uniwersytetu Przyrodniczego we Wrocławiu – w zakresie badań składu pierwiastkowego tkanek zmineralizowanych oraz zawartości wybranych metali toksycznych w matrycach biologicznych,

Zakład Chirurgii Eksperymentalnej i Badania Biomateriałów Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu - w zakresie kompleksowej oceny biogodności, hemozgodności i cytotoksyczności wybranych biomateriałów stosowanych w stomatologii regeneracyjnej oraz eksperymentalnych badań nad wpływem laserów (Nd:YAG, CO₂) na tkanki miękkie,

Zakład Anatomii Zwierząt Uniwersytetu Przyrodniczego we Wrocławiu – w zakresie oceny biogodności biomateriałów stosowanych w stomatologii regeneracyjnej w badaniach *in vivo* oraz oceny systemów implantologicznych w badaniach *in vitro*,

Zakład Fizjologii Zwierząt Uniwersytetu Przyrodniczego we Wrocławiu – w zakresie oceny biogodności biomateriałów stosowanych w stomatologii regeneracyjnej w badaniach *in vivo* oraz eksperymentalnych badań nad wpływem laserów (Nd:YAG, CO₂) na tkanki miękkie,

Zakład Histologii i Embriologii Uniwersytetu Przyrodniczego we Wrocławiu - w zakresie oceny biogodności biomateriałów stosowanych w stomatologii regeneracyjnej w badaniach histologicznych i histochemicznych oraz mikroskopowej oceny biostruktury tkanek po intoksykacji 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioksyną (TCDD),

Samodzielna Pracownia Neurotoksykologii i Diagnostyki Środowiskowej Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu – w zakresie wielonarządowej oceny działania 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioksyny (TCDD).

Habilitant był kierownikiem jednego grantu uczelnianego, kierownikiem jednego grantu dla młodych naukowców, wykonawcą dwóch grantów dla młodych naukowców i jednego grantu uczelnianego.

Jest pierwszym autorem lub współautorem wielu wystąpień na naukowych konferencjach krajowych i międzynarodowych: - wystąpienia na zjazdach krajowych (łącznie 28 streszczeń) - wystąpienia na zjazdach międzynarodowych (łącznie 57 streszczeń).

Habilitant jest współtwórcą wzoru przemysłowego w ramach działalności w Spółce ScienceBioTech – „System modułowych płytek do osteotomii” – Urząd Unii Europejskiej ds. Własności Intelektualnej. Świadectwo rejestracji Nr 003434067-0001 z dnia 25.10.2016 r., Alicante, dnia 14.11.2016.

Jako osoba aktywnie publikująca został zaproszony do udziału w komitetach redakcyjnych czasopism i radach naukowych czasopism oraz recenzowania publikacji w czasopismach międzynarodowych. Świadczy to o docenieniu pracy naukowej Kandydata przez światowe gremia naukowe.

Recenzował publikacje w czasopismach międzynarodowych (w tym posiadających IF*): Advances in Clinical and Experimental Medicine*, Anthropology, Cardiovascular Therapy: Open Access, Dental and Medical Problems, International Journal of Biomedical Data Mining, Journal of Environmental & Analytical Toxicology, JBR, Journal of Interdisciplinary Medicine and Dental Science Journal of Marine Science: Research & Development, Journal of Medical Implants & Surgery, Journal of Osteoarthritis, Journal of Petroleum & Environmental Biotechnology, Journal of Pollution Effects & Control, Journal of Prosthodontics*, Journal of Surgery.

Odbył staże naukowe w licznych ośrodkach w Polsce oraz staż naukowy zagraniczny w ramach programu Erasmus+ w Klaipeda State University of Applied Sciences.

Działalność naukowa Kandydata znalazła uznanie JM Rektora Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu. Za działalność naukową Habilitant uzyskał dwukrotnie Nagrodę indywidualną I stopnia JM Rektora Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu „za ważne i twórcze osiągnięcia w pracy naukowej” (2016,2018) oraz nagrodę zespołową za cykl publikacji (2016), ponadto wyróżnienie za wystąpienie na konferencji naukowej i Srebrną Odznakę Honorową Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu (2018).

Ważnym początkiem kariery naukowej Kandydata był udział w badaniach nad wielonarządowym działaniem dioksyn, które Habilitant rozpoczął tuż po studiach. Doświadczenie wyniesione z licznych eksperymentów umożliwiło mu w przyszłości zaplanowanie i wykonanie doświadczalnych badań na zwierzętach, związanych z oddziaływaniem TCDD na tkanki zmineralizowane. Kandydat jest współautorem kilkunastu prac pochodzących z tego okresu, związanych z działaniem TCDD, obejmujących: zmiany w parametrach krwi u szczurów w indukowanym odczynie zapalnym; zmiany ekspresji receptorów końcowych produktów zaawansowanej 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. Ponadto brał udział w innych projektach doświadczalnych, związanych z badaniem reakcji zapalnej. Był też współautorem badań

ul. Miodowa 18, 00-246 Warszawa
tel.: 22 502 20 32-, faks: 22 502 20 38
e-mail: izabela.struzyccka@wum.edu.pl
www.wum.edu.pl

związanych z określeniem wpływu szczepu, płci i wieku na wybrane parametry biochemiczne osocza krwi u szczurów rasy Wistar.

Kolejnym nurtem zainteresowań Habilitanta były kliniczne oraz doświadczalne badania nad materiałami stosowanymi w stomatologii, które to badania prowadzone są od wielu lat w jego macierzystej Katedrze i Zakładzie Stomatologii Dziecięcej. W tej tematyce Habilitant opublikował kilka prac, które poruszały m.in. tematy dotyczące ryzyka urazu termicznego podczas polimeryzacji cementów szkło-jonomerowych i kompozytów, zachowawczej rekonstrukcji zębów materiałem złożonym, zastosowania koron i licówek ceramicznych wytworzonych w technologii CAD/CAM, uwalniania związków fluoru z materiałów stomatologicznych, różnych aspektów wpływu fluorków na tkanki zmineralizowane zębów człowieka, zastosowania MTA.

Ważnym etapem w pracy naukowej Habilitanta było nawiązanie ścisłej współpracy z Zakładem Chirurgii Eksperymentalnej i Badania Biomateriałów UMW. Współpraca ta umożliwiła prowadzenie licznych badań *in vivo* oraz *in vitro* m.in. w zakresie: biogodności i hemozgodności nowych stopów tytanu, używanych w implantologii stomatologicznej; 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 przyrostowych w medycynie rekonstrukcyjnej twarzoczaszki.

Kolejną owocną w badania współpracę Habilitant nawiązał z Instytutem Niskich Temperatur i Badań Strukturalnych PAN we Wrocławiu, która umożliwiła mu poszerzenie dostępnego panelu metod badawczych o ocenę fizykochemiczną.

Habilitant mając szerokie zainteresowania szczególnie w obszarze nowych technologii i urządzeń biomedycznych w stomatologii nawiązał naukowe kontakty z Politechniką Wrocławską i dzięki temu powstał szereg publikacji, związanych zastosowaniem techniki termowizyjnej oraz termografii w stomatologii. Obecnie na ukończeniu są interesujące wspólne badania *in vitro*, związane z wpływem modyfikacji struktury powierzchni materiałów ceramicznych wytworzonych w technologii CAD/CAM na stopień kolonizacji wybranych drobnoustrojów jamy ustnej.

19

W kręgu zainteresowań Habilitanta pozostają również lasery i ich zastosowanie w różnych dziedzinach medycyny. Kandydat opublikował liczne prace w zakresie zastosowania laserów w różnych obszarach stomatologii.

Imponująca jest lista innych artykułów obejmujących badania o zastosowaniu magnetostymulacji w adaptacji do leczenia stomatologicznego dzieci oraz jej przydatności w leczeniu przewlekłych zmian okołowierzchołkowych; zastosowaniu stożkowej tomografii komputerowej (CBCT) w stomatologii, zastosowaniu terapii fotodynamicznej (PDT) w onkologii szczękowo-twarzowej, technologii przyrostowego wytwarzania zindywidualizowanych wypełnień ubytków kostnych oraz zastosowania szablonów chirurgicznych w zabiegach implantologicznych, wytworzonych w systemie DDS-pro.

Ostatnią grupą publikacji są te, związane z historią uniwersyteckiej stomatologii i luminarzy wrocławskiej stomatologii powstały one dzięki naukowej współpracy z historykami medycyny.

Spośród innych tematów można wymienić tematy z zakresu ortodoncji, udział w badaniach epidemiologicznych we współpracy z Katedrą i Zakładem Chirurgii Stomatologicznej, badania w implantologii, współpracę z kolegami z weterynarii.

IV. Ocena dorobku dydaktyczno-organizacyjnego oraz działalności popularyzującej naukę

Kandydat realizując się jako badacz i naukowiec, również aktywnie bierze udział w szkoleniu przed i po dyplomowym studentów i lekarzy.

Jako nauczyciel akademicki realizuje różne formy zajęć dydaktycznych na Uniwersytecie w szkoleniu przeddyplomowym, dla studentów polskojęzycznych oraz prowadzi zajęcia również dla studentów anglojęzycznych (wykłady, seminaria, ćwiczenia kliniczne, przedkliniczne, kolokwia, egzaminy). Realizuje przedmioty stomatologia zachowawcza z endodoncją, ergonomia, stomatologia dziecięca, zajęcia z zakresu propedeutyki ortodoncji. Jest opiekunem przedmiotu stomatologia zintegrowana.

Jest współzałożycielem oraz opiekunem Studenckiego Koła Naukowego Stomatologii Eksperymentalnej i Badania Biomateriałów, działającym przy Zakładzie Chirurgii Eksperymentalnej i Badania Biomateriałów UMW.

W szkoleniu podyplomowym był kierownikiem specjalizacji 7 lekarzy dentystów w zakresie stomatologii zachowawczej z endodoncją. Był też wielokrotnie kierownikiem stażu kierunkowego w zakresie stomatologii zachowawczej z endodoncją lekarzy dentystów realizujących szkolenie specjalizacyjne w innych dziedzinach stomatologicznych.

Był promotorem pomocniczym 8 prac doktorskich.

Był również wielokrotnie recenzentem prac licencjackich, jak również członkiem komisji przeprowadzającej obrony.

Jako prezes Oddziału Dolnośląskiego Polskiego Towarzystwa Stomatologicznego był organizatorem 22 konferencji naukowo-szkoleniowych dla lekarzy dentystów.

Habilitant jest członkiem Polskiego Towarzystwa Stomatologicznego oraz Polskiego Towarzystwa Ortodontycznego. Od 2016 r. pełni funkcję prezesa Oddziału Dolnośląskiego Polskiego Towarzystwa Stomatologicznego, a od 2018 r. sekretarza Głównej Komisji Rewizyjnej Polskiego Towarzystwa Stomatologicznego.

Kandydat aktywnie uczestniczy w działalności Zakładu i w ramach ogólnouczelnianych obowiązków organizacyjnych pracuje na rzecz Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu. Jest Członkiem Senackiej Komisji Badań Naukowych, Członkiem Zespołu ds. nowego statutu Uczelni w zakresie nauki (w związku z Ustawą 2.0) Członkiem Komisji Dyscyplinarnej ds. Studentów, Członkiem Rady Wydziału Lekarsko-Stomatologicznego, Członkiem Wydziałowego Zespołu ds. Dobrostanu Zwierząt WL-S, Członkiem Komisji Nagród WL-S, Członkiem Komisji ds. Restrukturyzacji i Rozwoju WL-S, Członkiem Komisji Rekrutacyjnej WL-S .

Poza uczelnią działa jako członek Komisji Stomatologicznej Dolnośląskiej Izby Lekarskiej obecnej kadencji.

Od 2015 r. pełni funkcję biegłego w zakresie stomatologii zachowawczej i endodoncji przy Sądzie Okręgowym we Wrocławiu.

W czasie swojej działalności naukowej uzyskał certyfikaty umiejętności: Certyfikat nr 2295/2015 wydany przez Polskie Towarzystwo Nauk o Zwierzętach Laboratoryjnych, potwierdzający ukończenie szkolenia: 1. dla osób odpowiedzialnych za planowanie procedur i doświadczeń oraz za ich przeprowadzenie; 2. dla osób wykonujących procedury; 3. dla osób uśmiercających zwierzęta wykorzystywane w procedurach (Warszawa, dnia 02.12.2015 r.)

Certyfikat nr PL 03/s396/2015 Clinical Trials Monitoring Basics, wydany przez Soft Communication, potwierdzający ukończenie podstawowego szkolenia w zakresie monitorowania badań klinicznych (Olsztyn, dnia 06.12.2015 r.).

Wśród innych form aktywności naukowej na rzecz propagowania nauki należy wymienić Uczestnictwo w Dolnośląskim Festiwalu Nauki, wykład pt. „Zastosowanie termografii w stomatologii” (2008), prowadzenie kampanii edukacyjno-informacyjnej w zakresie zdrowia jamy ustnej dla dzieci w wieku szkolnym oraz ich rodziców w szkołach podstawowych.

Wysoko oceniam aktywność dydaktyczną i organizacyjną Habilitanta.

Podsumowanie

W podsumowaniu pragnę pokreślić, że praca Habilitanta jest ważna i wnosi szereg nowych wartości, ze względu na oryginalność podjętego problemu, nowatorstwo i innowacyjny charakter stwierdzam, że oceniam ją bardzo wysoko.

Innowacyjne metody badawcze, które zastosował Habilitant w swoich eksperymentach mogą być wykorzystane przez innych, co jest cennym walorem jego działalności naukowej.

Uzyskane wyniki pozwalają zakładać, że Habilitant w przyszłości będzie kontynuować rozpoczęte w cyklu osiągnięć naukowych prace, które wykazują ogromny potencjał zarówno w aspekcie kolejnych etapów laboratoryjnych, jak i przyszłych badań w warunkach klinicznych.

Uważam, iż zarówno cykl publikacji powiązanych tematycznie jak i dorobek naukowy dr n. med. Macieja Dobrzyńskiego, który zgodnie z współczynnikiem oddziaływania wynosi IF - 68,846, MNiSW- 1176, Indeks Hirscha wynosi wg bazy Web of Science (WoS) :8, liczba cytowań bazy Web of Science (WoS):88, zasługuje na wysokie uznanie i jest w pełni wystarczający do ubiegania się o stopień doktora habilitowanego oraz stanowi wartościowy wkład do nauki i opartej na niej praktyki klinicznej.

Habilitant udowodnił, że dysponuje wszystkim, co było niezbędne do zrealizowania trudnego celu jaki sobie postawił - wiedzą i umiejętnościami w wykorzystaniu metod badawczych oraz odpowiednimi cechami charakteru - pracowitością i wytrwałością. Praca ma nie tylko dużą wartość poznawczą, ale także praktyczną – stanowi bogaty i interesujący materiał porównawczy dla przyszłych badań i jednocześnie dostarcza wiarygodnych danych dotyczących wpływu TCDD na strukturę kości oraz zębów.

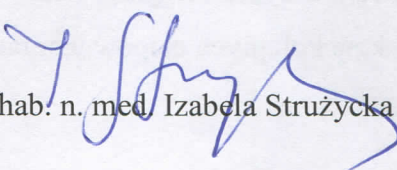
Wniosek końcowy

Po szczegółowym zapoznaniu się z dorobkiem naukowym, dydaktycznym, organizacyjnym oraz wysoko ocenianym oryginalnym osiągnięciem naukowym w postaci cyklu 5 prac zatytułowanym „*Badanie struktury tkanek zmineralizowanych po stosowaniu wybranych środków farmakologicznych w bezpośrednim i pośrednim zwierzęcym modelu intoksykacji 2,3,7,8 – tetrachlorodibenzo-p-dioksyną (TCDD)*” stwierdzam, że dr n.med. Maciej Dobrzyński wykazał się wystarczającym dorobkiem naukowym, jak również umiejętnością i samodzielnością w prowadzeniu badań naukowych, a także zdolnościami dydaktycznymi i organizacyjnymi. Rozprawa oraz pozostałe prace badawcze stanowią istotny wkład w rozwój dyscypliny naukowej jaką jest stomatologia.

Stwierdzam, że dr n.med. Maciej Dobrzyński spełnia kryteria, niezbędne do ubiegania się o nadanie stopnia naukowego doktora habilitowanego.

Zwracam się zatem do Wysokiej Rady Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu o dopuszczenie dr n.med. Macieja Dobrzyńskiego do dalszych etapów przewodu habilitacyjnego.

Z wyrazami szacunku


Dr hab. n. med. Izabela Strużycka