

Ocena

całokształtu dorobku naukowo-badawczego oraz cyklu jednotematycznych publikacji p.t. **„Ocena wybranych protokołów niechirurgicznego leczenia zapaleń przyzębia”** w postępowaniu habilitacyjnym dr n. med. Ewy Dolińskiej.

Jako recenzent powołany przez Centralną Komisję do Spraw Stopni i Tytułów do oceny dokonań dr n. med. Ewy Dolińskiej, ubiegającej się o stopień naukowy doktora habilitowanego w oparciu o art. 16 i 18a Ustawy o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki z dnia 14.03.2003 r. (Dz. U. Nr 65, poz. 595, z późn. zm.) w dziedzinie nauk medycznych, przedstawiam swoje opracowanie w oparciu o dostarczone dokumenty:

- *rozwój kariery naukowej i zawodowej Kandydatki zawarte w Autoreferacie*
- *osiągnięcia naukowo-badawcze w obszarze nauk medycznych, przedstawione w dostarczonych materiałach jako najważniejsze osiągnięcia naukowe w wymiarze krajowym i międzynarodowym,*
- *zgrupowany, całkowity dorobek naukowy w postaci wszystkich publikacji, których wykaz zawarty został w nadesłanej dokumentacji.*

1. Informacje podstawowe o Kandydatce

Dr n. med. Ewa Dolińska ukończyła studia na Oddziale Stomatologii Wydziału Lekarskiego Akademii Medycznej w Białymstoku w 2003 roku. Od 2004 roku pracuje w Akademii Medycznej w Białymstoku. W latach 2004-2005 była asystentem w Zakładzie Stomatologii Zachowawczej, od 2006 pracuje w Zakładzie Chorób Przyzębia i Błony Śluzowej Jamy Ustnej, do września 2011 roku jako asystent a następnie jako adiunkt.

Dr Ewa Dolińska uzyskała stopień doktora nauk medycznych w Akademii Medycznej w Białymstoku w 2009 roku na podstawie rozprawy: „Wpływ wybranych antyseptyków na stan kliniczny przyzębia”(promotor prof. dr hab. Wanda Stokowska).

Dr Ewa Dolińska uzyskała tytuł specjalisty z periodontologii w 2010 roku. Kandydatka jest członkiem Polskiego Towarzystwa Periodontologicznego oraz Europejskiej Federacji Periodontologii.

2. Charakterystyka dorobku naukowego

Na dorobek naukowy dr n. med. Ewy Dolińskiej, poza publikacjami zgłoszonymi jako osiągnięcie naukowe, składają się 22 oryginalne pełnotekstowe publikacje w polskich i zagranicznych czasopismach recenzowanych (w tym 6 w czasopismach z tzw. listy filadelfijskiej), 9 pełnotekstowych publikacji w suplementach czasopism (w tym 5 posiadających „impact factor”), 4 rozdziały w podręczniku, 4 opisy przypadków, 6 prac poglądowych oraz 28 doniesienia zjazdowe (25 międzynarodowe, 3 krajowe) (źródło Web of Science 26.10.2017 r.). Łącznie, zsumowany współczynnik oddziaływania publikacji autorstwa i współautorstwa dr n. med. Ewy Dolińskiej wynosi 18,422 (w tym 4 publikacje stanowiące podstawę rozprawy habilitacyjnej z IF=6,169), punktacja KBN/MNiSW 375 punktów (bez prac wchodzących w skład rozprawy habilitacyjnej 273). Liczba cytowań 47, indeks Hirsch'a 5 (wg Web of Science Core Collection).

Głównym obszarem zainteresowań badawczych dr n. med. Ewy Dolińskiej przez cały okres aktywności naukowej pozostają metody niechirurgicznego leczenia chorób przyzębia. Pozostałe prace doświadczalne dotyczą: 1) chirurgii periodontologicznej regeneracyjnej i wybranych aspektów chirurgii śluzówkowo-dziąsłowej, 2) wykorzystania terapii fotodynamicznej w leczeniu liszaja płaskiego i leukoplakii oraz 3) epidemiologii próchnicy i stanu przyzębia u dzieci.

Najbardziej wartościowe prace dotyczą zasadności wsparcia mechanoterapii dodatkowymi elementami (tj. ozonoterapia, air-polishing poddziąsłowy, aplikacja miejscowa leków), mającymi na celu zwiększenie jej skuteczności. W pracach oceniających wpływ ozonoterapii uzupełniającej mechanoterapię na kliniczne parametry stanu przyzębia i wybrane parametry śliny wykazano, że nie wpływa ona na dodatkową poprawę parametrów klinicznych przyzębia, natomiast zmniejsza liczbę patogenów u pacjentów z przewlekłym zapaleniem przyzębia. Ozonoterapia wpływała także na wybrane parametry śliny (stężenie metaloproteinaz, swoistej N-acetylo- β -heksozoaminidazy), zarówno u pacjentów z przewlekłym jak i agresywnym zapaleniem przyzębia, w przeciwieństwie do miejscowego zastosowania maści z aprotyniną, która takiego wpływu nie wykazywała. W kolejnym badaniu oceniającym korzyści płynące z uzupełnienia profesjonalnego usunięcia złogów w fazie podtrzymującej paskowaniem poddziąsłowym glicyną i erytrytolem, nie zaobserwowano dodatkowych klinicznych korzyści poza dobrą tolerancją ze strony pacjentów.

W cyklu prac poświęconych wykorzystaniu płukanek antyseptycznych jako uzupełnienia mechanoterapii a także w protokołach całkowitego odkażania jamy ustnej wykazano, że dostępne komercyjnie płukanki (Listerine®, Meridol®) mogą być bezpiecznie stosowane przez pacjentów z problemami w przyzębiu w rutynowych zabiegach higienicznych, a także mogą zastąpić chlorheksydynę w całościowym odkażaniu jamy ustnej.

W pracach poświęconych chirurgii regeneracyjnej przyzębia wykazano, że zastosowanie materiału kośćcozastępczego (hydroksyapatyt) nie doprowadza do regeneracji ubytków, co potwierdza enkapsulacja materiału na radiogramach, nie wykazuje również przewagi klinicznej nad wyłącznym chirurgicznym oczyszczeniem defektów kostnych. Natomiast dodatkowe zastosowanie błony kolagenowej z materiałem wszczepowym (bioaktywne szkło), jako bariery pozwalającej na sterowaną regenerację tkanek, znacznie poprawiło parametry radiologiczne po 6 miesiącach. Jedną ze stanowiących dorobek oryginalnych publikacji dotyczy chirurgicznego pokrywania recesji dziąsłowych. Porównane, w modelu splith-mouth, dwie techniki wykorzystujące przeszczep tkanki łącznej wraz ze zmodyfikowanym dokoronowo przemieszczonym płatem oraz dokoronowo przemieszczonym płatem z cięciami pionowymi, okazały się porównywalnie skuteczne w pokryciu recesji klasy I i II wg Millera, a wprowadzone cięcia pionowe nie miały negatywnego wpływu na estetykę.

Kolejne dwie prace w dorobku Kandydatki dotyczą patologii błony śluzowej jamy ustnej, a w szczególności wykorzystania nowatorskiej terapii fotodynamicznej w leczeniu leukoplakii i liszaja płaskiego. Wyniki kliniczne przeprowadzonych badań potwierdziły skuteczność ocenianej terapii z wykorzystaniem fotouczulacza (Photolon®), która spowodowała poprawę bądź całkowite wycofanie homogennej leukoplakii w 71% przypadków, w liszaju natomiast poprawę zmian w 81% a całkowite ich wyleczenie w blisko 30%. Kolejnym obszarem badawczym Kandydatki była ocena występowania próchnicy i chorób przyzębia u dzieci 12-letnich w województwie podlaskim. Wykorzystując nowy wskaźnik (ang. *significan caries index*) wykazano, że próchnica nadal stanowi duży problem epidemiologiczny, a stan dziąseł w badanej grupie wiekowej jest niezadowolający. Ciekawe obserwacje udokumentowane pełnotekstowymi publikacjami w suplementach czasopism dotyczą ostatniego obszaru badawczego dr Ewy Dolińskiej, tj. poszukiwania czynników prognostycznych u pacjentów z agresywnym zapaleniem przyzębia. Porównywalne stężenie we krwi wybranych cząsteczek adhezyjnych (sE, sL, sVCAM-1) oraz ekspresja receptorów CD16 i CD64 u pacjentów z patologią

w przyzębiu i zdrowych osób, nie pozwoliły na zakwalifikowanie ocenianych parametrów jako istotnych czynników prognostycznych.

Podsumowując dorobek naukowy dr n. med. Ewy Dolińskiej należy stwierdzić, że jest on spójny tematycznie, wartościowy i wskazuje na Jej znaczny wkład w rozwój periodontologii, zwłaszcza w obszarze niechirurgicznego leczenia zapaleń przyzębia.

3. Ocena cyklu publikacji będących podstawą do wnioskowania o uzyskanie stopnia doktora habilitowanego

Do oceny przedłożono cykl prac stanowiący osiągnięcie naukowe o łącznym współczynniku oddziaływania IF=6,169 (punktacja MNiSW= 102):

1. Dolińska E, Skurska A, Pietruska M, Dymicka - Piekarska V, Milewski R, Pietruski J, Sculean A. The effect of nonsurgical periodontal therapy on HNPI-3 level in gingival crevicular fluid of chronic periodontitis patients. Arch Immunol Ther Exp 2017, 65(4):355-361. (IF= 2,040)
2. Dolińska E, Skurska A, Dymicka - Piekarska V, Milewski R, Pietruski J, Pietruska M, Sculean A. The effect of nonsurgical periodontal therapy on the level of Human Neutrophil Peptides I -3 in patients with aggressive periodontitis. Orał Health and Preventive Dentistry- przyjęta do druku, Page I -5, doi: 10.3290/j .ohpd.a38995, PubMed:28944351. (IF - 0,657)
3. Dolińska E, Sulewska M, Skurska A, Pietruski J. Rola naturalnych peptydów antybakteryjnych w jamie ustnej oraz potencjalne możliwości ich wykorzystania klinicznego. Implantologia Stomatologiczna 2016,7,2(14):56-60.
4. Skurska A, Dolińska E, Pietruska M, Pietruski JK, Dymicka V, Kemon H, Arweiler NB, Milewski R, Sculean A. Effect of nonsurgical periodontal treatment in conjunction with either systemic administration of amoxicillin and metronidazole or additional photodynamic therapy on the concentration of matrix metalloproteinases 8 and 9 in gingival crevicular fluid in patients with aggressive periodontitis. BMC Orał Health. 2015,15:63. (IF- 1,210)
5. Arweiler NB, Pietruska M, Pietruski J, Skurska A, Dolińska E, Heumann C, Auschill TM, Sculean A. Six-month results following treatment of aggressive periodontitis with antimicrobial photodynamic therapy or amoxicillin and metronidazole. Clin Orał Investig. 2014,18(9):2129-35. (IF- 2, 352)

Jako pierwszy autor dwie z powyższych prac Habilitantka opublikowała w latach 2016-2017, trzecia posiada status pracy przyjętej do druku. W kolejnych dwóch pracach opublikowanych w latach 2014-2015, dr Ewa Dolińska jest jednym ze współautorów publikacji. Zgodnie z wymogami formalnym (Rozporządzenie Ministra Edukacji Narodowej i Sportu z dnia 15.01.2004 r. Dz. U. Nr 15, poz. 128, ust. 2; Rozporządzenie Ministra Nauki i Szkolnictwa Wyższego z dnia 22.09.2011 r. Dz. U. Nr 204, poz. 1200, par. 13) wszyscy współautorzy opublikowanych prac złożyli oświadczenia odnośnie własnego udziału w powstaniu poszczególnych opracowań. Z oświadczeń współautorów wynika, że dr n. med. Ewa Dolińska miała wiodący udział w powstaniu trzech z pięciu publikacji stanowiących cykl, na co składało się opracowanie koncepcji badania, przygotowanie i analiza materiału badawczego, opracowanie i interpretacja wyników, analiza i interpretacja piśmiennictwa, przygotowanie manuskryptu do druku oraz korespondencja z redakcjami. Współautorzy prac uczestniczyli natomiast w przeprowadzaniu badań klinicznych, pozyskiwaniu materiału do badań laboratoryjnych, wykonywaniu badań laboratoryjnych i analizie statystycznej wyników oraz uczestniczyli w ostatecznym redagowaniu manuskryptu (w przypadku poszczególnych prac tworzących cykl udział współautorów był zróżnicowany). W kolejnych dwóch publikacjach stanowiących osiągnięcie udział Dr Ewy Dolińskiej szacowany na 35 i 40% polegał na kwalifikowaniu pacjentów do badania, prowadzeniu terapii, pobieraniu i przygotowaniu materiału do analizy oraz na współudziale w interpretacji wyników. Współautorzy prac uczestniczyli natomiast w opracowaniu koncepcji badania, przeprowadzaniu badań klinicznych, wykonywaniu badań laboratoryjnych i analizie statystycznej oraz w przygotowaniu pracy do druku (w przypadku poszczególnych prac tworzących cykl udział współautorów był zróżnicowany). W pracach stanowiących osiągnięcie naukowe Kandydatka będąc jednym z członków zespołu oceniała skuteczność terapii fotodynamicznej jako alternatywnej metody wobec systemowej antybiotykoterapii u pacjentów z agresywnym zapaleniem przyzębia. Ponadto Habilitantka podjęła próbę poszukiwania i wyjaśnienia roli białek przeciwbakteryjnych w zapaleniach przyzębia zarówno agresywnych jak i przewlekłych, które wyizolowane mogłyby stanowić podstawę nowych terapii. W świetle coraz większego zagrożenia jakie stanowi lekooporność związana z nieuzasadnionym stosowaniem antybiotyków, a także z uwagi na inne działania niepożądane antybiotykoterapii temat podjęty przez Kandydatkę jest niezwykle istotny i bardzo aktualny. Terapia fotodynamiczna po raz pierwszy zastosowana w medycynie w 1904 roku wymaga zastosowania lasera diodowego i

fotouczulacza. W wyniku skojarzonego zastosowania obu czynników, nieszkodliwych dla mikroorganizmów w pojedynkę, dochodzi do uwolnienia reaktywnych form tlenu niszczących wybiórczo bakterie. Istnieją doniesienia, że takie postępowanie określane jako przeciwbakteryjna terapia fotodynamiczna przynosi korzyści w leczeniu przewlekłego zapalenia przyzębia i początkowego zapalenia wokół implantów, natomiast nie oceniano jej skuteczności w zestawieniu z systemową podażą antybiotyków w agresywnych zapaleniach przyzębia. Dla większości pacjentów z tą formą zapalenia przyzębia usunięcie złogów z polerowaniem powierzchni korzeni nie jest wystarczającym postępowaniem terapeutycznym, głównie z powodu inwazji tkanek przez periopatogeny, takie jak *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* oraz *Porphyromonas gingivalis*. Dodatkowe uzupełnienie mechanoterapii systemową administracją amoksycyliny i metronidazolu jest obecnie najbardziej skuteczną metodą nie tylko eradykacji wspomnianych bakterii, ale również poprawy stanu klinicznego wyrażonego spłyceniem kieszonek, uzyskaniem przyczepu łącznotkankowego oraz zmniejszeniem stanu zapalnego. Wyniki badań przeprowadzonych przez dr Ewę Dolińską zawarte w publikacjach stanowiących osiągnięcie wskazują, że dwukrotne zastosowanie antybakteryjnej terapii fotodynamicznej nie może być alternatywą dla podania ogólnoustrojowego amoksycyliny i metronidazolu. Leczenie ogólnoustrojowe powodowało znamienne większą redukcję kieszonek przyzębnych po 6 miesiącach, a także było bardziej skuteczne w redukowaniu stężenia w płynie dziąsłowym metaloproteinaz macierzy zewnątrzkomórkowej (MMP-8 i MMP-9) po 3 i 6 miesiącach.

Dr Ewa Dolińska oceniała również wpływ leczenia niechirurgicznego na zawartość peptydów o aktywności przeciwbakteryjnej w płynie dziąsłowym u pacjentów z przewlekłym i agresywnym zapaleniem przyzębia. Peptydy przeciwdrobnoustrojowe w tym defensyny, katelicydyny oraz ludzkie peptydy neutrofilne biorą udział we wrodzonej odpowiedzi immunologicznej gospodarza, są ważnymi czynnikami w utrzymaniu równowagi pomiędzy zdrowiem i chorobą. Ich rola jest szczególnie istotna w mechanizmach obronnych jamy ustnej, która jest stale narażona na działanie patogenów bakteryjnych. Działanie antybakteryjne, właściwości immunomodulujące i rola jaką mogą pełnić w rozwoju niektórych chorób zostały skrupulatnie opisane w pracy poglądowej stanowiącej jedną ze składowych cyklu publikacji. Neutrofile są pierwszymi komórkami migrującymi przez nabłonek łączący do miejsca zapalenia, gdzie tworzą rodzaj bariery pomiędzy biofilmem a nabłonkiem i uwalniają peptydy przeciwbakteryjne uczestniczące w mechanizmach beztlenowego niszczenia patogenów.

Najliczniejsze spośród nich są ludzkie peptydy neutrofilne (HNP), których zwiększone stężenie obserwowano w osoczu i innych płynach ustrojowych w czasie infekcji, a także w ślinie w zakażeniach jamy ustnej. Jednak rolę jaką peptydy przeciwbakteryjne mogą odgrywać w reakcjach odporności w przyzębiu nie jest znana. Mimo, że istnieją nieliczne doniesienia potwierdzające obecność w płynie dziąsłowym badanych przez Kandydatkę peptydów przeciwbakteryjnych (HNP 1-3) u zdrowych osób i pacjentów z przewlekłym i agresywnym zapaleniem przyzębia, do tej pory nie podjęto próby oceny wpływu terapii niechirurgicznej na ich stężenie w płynie dziąsłowym. Oceniano zawartość HNP 1-3 w płynie dziąsłowym po 3 i 6 miesiącach od usunięcia złogów z polerowaniem powierzchni korzeni wraz z systemową administracją amoksycyliny i metronidazolu. W grupie pacjentów z przewlekłym zapaleniem przyzębia poza poprawą stanu klinicznego leczenie choroby przyzębia spowodowało także istotny wzrost zawartości peptydów w odróżnieniu do grupy pacjentów z agresywnym zapaleniem przyzębia, w której istotnej zmiany poziomu HNP 1-3 nie odnotowano pomimo klinicznej skuteczności terapii. Wyjaśnieniem wzrostu ilości HNP 1-3 może być stała, nawet w stanie zdrowia, obecność neutrofilów w otoczeniu kieszonki dziąsłowej i w płynie dziąsłowym w odpowiedzi na obecność biofilmu bakteryjnego, bądź też eradykacja periopatogenów wytwarzających proteiny bakteryjne, dla których peptydy przeciwbakteryjne są substratem. Niższe ich stężenie przed terapią może być wynikiem częściowej proteolitycznej degradacji. Podsumowując, za najważniejsze osiągnięcie przedstawionych prac cyklu poświęconego ocenie wybranych protokołów niechirurgicznego leczenia zapaleń przyzębia uważam wykazanie, że terapia fotodynamiczna mimo iż poprawia stan kliniczny tkanek przyzębia u pacjentów z agresywnym zapaleniem przyzębia nie może być alternatywą dla leczenia ogólnoustrojowego amoksycyliną i metronidazolem, jak również określenie że leczenie niechirurgiczne powoduje wzrost stężenia HNP 1-3 w płynie dziąsłowym wyłącznie w przewlekłych zapaleniach przyzębia, sugerując tym samym odmienną mechanizmów obrony wrodzonej w przebiegu przewlekłego i agresywnego zapalenia przyzębia. Omówione powyżej prace są oryginalne i zawierają elementy nowatorskie oraz prezentują wysoki poziom naukowy wnosząc nowe dane w dziedzinie nauk medycznych (dyscyplina – stomatologia, specjalizacja periodontologia); spełniają więc tym samym warunki przewidziane Ustawą o stopniach naukowych i tytułach naukowych oraz o stopniach i tytułach w zakresie sztuki z dnia 14.03.2003 r.

5. Charakterystyka dorobku dydaktycznego

Dr Ewa Dolińska prowadzi zajęcia ze studentami kierunku lekarsko-dentystycznego. W latach 2004-2006 były to ćwiczenia ze stomatologii zachowawczej z endodoncją na roku III i IV. Od roku 2006 są to ćwiczenia, seminaria i wykłady dla studentów IV i V roku z zakresu chorób błony śluzowej jamy ustnej oraz chorób przyzębia.

Wielokrotnie organizowała i prowadziła kursy z zakresu implantologii i chirurgii periodontologicznej dla lekarzy specjalizujących się w periodontologii, a także kurs dotyczący leczenia zespołowego periodontologiczno-protetycznego w chorobach przyzębia dla lekarzy specjalizujących się w protetyce stomatologicznej.

Kandydatka jest opiekunem Periodontologiczno-Implantologicznego Koła Naukowego działającego przy Zakładzie Chorób Przyzębia i Błony Śluzowej Jamy Ustnej.

Była także kierownikiem specjalizacji dwóch lekarzy stażystów specjalizujących się w periodontologii, a obecnie nadzoruje przebieg specjalizacji trzeciego lekarza dentysty.

Podsumowując, dr Ewa Dolińska jest doświadczonym nauczycielem akademickim, wykorzystującym w procesie dydaktycznym swoje dokonania naukowe.

6. Działania innowacyjne i wdrożeniowe

W swoim dorobku kandydatka nie posiada patentów międzynarodowych lub krajowych, które uzyskały ochronę lub były wystawione na międzynarodowych lub krajowych wystawach lub targach.

7. Współpraca krajowa i międzynarodowa

Kandydatka współpracowała z naukowcami z uniwersytetu w Marburgu i Bernie w ramach realizacji projektu badawczego oceniającego skuteczność terapii fotodynamicznej jako alternatywy dla systemowej antybiotykoterapii.

8. Wyróżnienia i odznaczenia

Kandydatka w roku 2012 i 2015 otrzymała nagrody Rektora Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku za osiągnięcia naukowe.

9. Wniosek końcowy

Biorąc pod uwagę całokształt dorobku naukowego, a w szczególności wartość poznawczą jednotematycznego cyklu prac, przedstawionych przez Habilitantkę jako Jej główne osiągnięcie naukowe, stanowiących oryginalny i znaczący wkład w rozwój periodontologii stwierdzam, że dr n. med. Ewa Dolińska spełnia wymagania wynikające z art. 16 ust. 2 Ustawy z dnia 14 marca 2003 roku z późn. zmianami o stopniach naukowych i tytule naukowym. Stawiam więc wniosek do Rady Wydziału Lekarskiego z Oddziałem Stomatologii Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku o dopuszczenie dr n. med. Ewy Dolińskiej do dalszych etapów postępowania habilitacyjnego.

Agnieszka Drożdżik

Dr hab. n. med. Agnieszka Drożdżik