

Łódź, dn. 05.10.2018 r.

dr hab. n. med. Konrad Małkiewicz

Zakład Ortodoncji

Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

Łódź, ul. Pomorska 251

Recenzja osiągnięcia naukowego pt. „Badania nad mechanizmem proapoptotycznego działania niklu u zdrowych osób leczonych ortodontycznie” oraz dorobku naukowego, dydaktycznego i organizacyjnego dr n. med. Piotra Buczko w związku z wszczętym postępowaniem habilitacyjnym

1. Przebieg pracy zawodowej oraz doświadczenie zawodowe Habilitanta

Dr n. med. Piotr Buczko jest absolwentem Oddziału Stomatologii Wydziału Lekarskiego Akademii Medycznej w Białymstoku (obecnie Uniwersytet Medyczny w Białymstoku). W 2003 roku uzyskał tytuł zawodowy lekarza stomatologa, a w 2004 roku stopień doktora nauk medycznych na podstawie rozprawy pt. "Ocena zawartości wybranych metabolitów tryptofanu w ślinie chorych z nadciśnieniem tętniczym i cukrzycą typu II". W 2005 roku ukończył podyplomowe studia z zakresu prawa, organizacji i zarządzania w ochronie zdrowia. W 2013 roku rozpoczął specjalizację w dziedzinie periodontologii, a w 2016 w dziedzinie ortodoncji. Od 2004 pracuje na stanowisku asystenta w Zakładzie Ortodoncji Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku.

Habilitant odbył w 2002 i 2004 roku staże z zakresu stomatologii w Kolonii (Niemcy) oraz w 2012 roku staż z zakresu stomatologii estetycznej w Vancouver (Kanada). Doktor Piort Buczko uczestniczył w licznych konferencjach krajowych i międzynarodowych oraz odbył szkolenia z zakresu stomatologii, periodontologii i ortodoncji.

2. Recenzja osiągnięcia naukowego pt. „Badania nad mechanizmem proapoptotycznego działania niklu u zdrowych osób leczonych ortodontycznie”

Osiągnięcie naukowe, o którym mowa w artykule 16 ust. 2 ustawy z dn. 14.03.2003 roku o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz.U 2003r., nr 65, poz. 595 z późn. zm.) stanowi cykl 6 publikacji, których dr n. med. Piotr Buczko jest pierwszym autorem. Trzy prace zostały opublikowane w czasopismach posiadających Impact Factor o łącznej wartości 5,557 punktów (punkty MNiSW = 55), dwie w suplementach czasopism posiadających Impact Factor o wartości 3,237 (punkty MNiSW = 35), a jedna w polskim czasopiśmie (punkty MNiSW = 6).

Na wspomniany cykl artykułów składają się cztery oryginalne prace badawcze oraz dwie prace pogładowe.

Ocena merytoryczna pracy

Nikiel należy do pierwiastków przejściowych, które posiadają właściwości katalityczne i wchodzi w skład kompleksów enzymatycznych pełniących istotną rolę w procesach metabolicznych na poziomie komórkowym.

Wspomniany pierwiastek odgrywa istotną rolę w procesach biologicznych wielu mikroorganizmów, roślin, zwierząt oraz ludzi. Choć mechanizmy jego działania nie są całkowicie wyjaśnione, przypisuje mu się rolę m. in. w syntezie kwasów nukleinowych, transporcie tlenu na poziomie komórkowym, metabolizmie lipidów, regulacji hormonalnej, procesie erytropoezy, procesach regulacyjnych w ośrodkowym układzie nerwowym oraz innych tkankach i organach.

Źródłami ekspozycji na nikiel są głównie skażona woda i żywność, zanieczyszczenia przemysłowe, kontakt ze stalą nierdzewną, biżuterią lub bilonem. Chociaż ostre zatrucie drogą pokarmową jest mało prawdopodobne, wśród osób przewlekle narażonych na kontakt ze wspomnianym pierwiastkiem stwierdzono podwyższone ryzyko wystąpienia nowotworów płuc i górnych dróg oddechowych, astmy, pylicy czy też utraty powonienia. Natychmiastowe lub opóźnione reakcje alergiczne na nikiel występują powszechnie w populacji i mogą być indukowane przez pierwiastek uwalniany z materiałów stomatologicznych opartych na stopach metali.

Liczne publikacje wykazują związek nadmiernej ekspozycji na nikiel z jego działaniem neurotoksycznym, hepatotoksycznym, nefrotoksycznym, genotoksycznym i kancerogennym. Pierwiastek ten kumuluje się głównie w kościach, nerkach, płucach, wątrobie i sercu, a wydalany jest przede wszystkim z moczem.

Ekspozycja na nikiel może mieć związek z prowadzonym leczeniem ortodontycznym. Źródło pierwiastka stanowią m.in. druty ortodontyczne wykonane z austenicznej stali stopowej lub stopów niklowo - tytanowych oraz stalowe zamki i pierścienie. Wymienione materiały ortodontyczne ulegają w warunkach klinicznych procesom korozyjnym, uwalniając do środowiska jamy ustnej potencjalnie szkodliwe biologicznie jony metali. Chociaż wydaje się, że ilość uwalnianych z materiałów ortodontycznych jonów metali w kontekście ogólnoustrojowym jest stosunkowo niewielka, należy brać pod uwagę zarówno ich działanie miejscowe jak i wpływ innych źródeł ekspozycji na kumulację szkodliwych biologicznie pierwiastków w tkankach.

Jednym z mechanizmów szkodliwego działania niklu jest indukcja syntezy reaktywnych form tlenu (ang. ROS/ *reactive oxygen species*) na poziomie komórkowym. Pełnią one rolę w regulacji procesów wzrostu, dojrzewania czy apoptozy komórek. Opisanie w dostępnej literaturze badania wskazują, że zarówno sam pierwiastek jak i jego związki powodują uszkodzenia kwasów nukleinowych związane z nadmierną syntezą aktywnych form tlenu, prowadząc do śmierci komórek.

Niektóre z publikacji przypisują jonom niklu rolę w indukcji receptorowego, czyli zewnątrzpochodnego procesu apoptozy poprzez zwiększenie ekspresji błonowych "receptorów śmierci" takich jak CD95(Fas) oraz indukcję szlaku kaspaz (proteaz cysteinowych odpowiedzialnych za proteolizę białek wewnątrzkomórkowych).

Wewnątrzkomórkowe proapoptotyczne działanie niklu i jego związków zachodzi przede wszystkim poprzez upośledzenie funkcji mitochondriów, ich zniszczenie, a następnie uwolnienie związków chemicznych odpowiedzialnych za aktywację procesu śmierci komórek.

Dr n. med. Piotr Buczko w swoich publikacjach zwraca uwagę na rolę stresu oksydacyjnego w patogenezie chorób jamy ustnej oraz zaburzeń ogólnoustrojowych. Głównym źródłem aktywnych form tlenu są mitochondria oraz peroksosomy. Szczególną rolę w indukcji procesów związanych ze stresem oksydacyjnym mają komórki związane z reakcjami obronnymi organizmu, takie jak makrofagi, neutrofile czy eozynofile.

Z jednej strony mechanizm ten wykorzystywany jest do niszczenia bakterii, z drugiej zaś ma współdziałać w generowaniu uszkodzeń komórek organizmu.

Stres oksydacyjny może być powodowany przez promieniowanie jonizujące, związki chemiczne, jony metali lub stan zapalny. Działanie reaktywnych form tlenu powoduje niszczenie głównych komponentów komórek takich jak kwasy nukleinowe, białka, lipidy czy związki niskocząsteczkowe. Konsekwencjami takiego działania są m.in. uszkodzenie chromosomów, zasad DNA, zaburzenie gospodarki wapniowej komórki, uszkodzenie jej cytoszkieletu, inaktywacja enzymów czy transformacja nowotworowa. Mechanizmy obronne, istniejące na poziomie komórkowym i tkankowym, zapewniają homeostazę pomiędzy ilością ROS, a stężeniami antyoksydantów i aktywnością enzymów ochronnych. Kluczową rolę w ochronie przed stresem oksydacyjnym przypisuje się czynnikowi transkrypcyjnemu Nrf2, odpowiedzialnemu za aktywację i ekspresję genów cytoprotekcyjnych, enzymów II fazy oraz enzymów antyoksydacyjnych.

W tym kontekście cenne jest podkreślenie przez Habilitanta konieczności oceny całkowitego potencjału oksydacyjnego, całkowitego potencjału antyoksydacyjnego oraz całkowitego indeksu oksydacyjnego określających relację między skutecznością działania czynników szkodliwych, a zdolnościami obronnymi ustroju.

Stres oksydacyjny jest przyczyną lub występuje w przebiegu wielu chorób. Uważa się, że pełni rolę w patogenezie stanów nowotworowych, cukrzycy, zapalenia stawów, niealkoholowego stłuszczenia wątroby, przewlekłych autoimmunologicznych stanów zapalnych oraz chorób neurodegeneracyjnych takich jak choroba Alzheimera. Mechanizm niszczenia struktur komórkowych przez aktywne formy tlenu obserwowany jest w chorobach przyzębia, raku jamy ustnej, leukoplakii oraz liszaju płaskim. Niektórzy badacze przypisują mu także rolę w działaniu mechanizmów odpowiedzialnych za rozwój choroby próchnicowej.

Podjęta przez dr n. med. Piotra Buczko tematyka powstawania, mechanizmów i nasilenia stresu oksydacyjnego występującego podczas leczenia ortodontycznego jest tym bardziej cenna, że w dostępnej literaturze nie spotykamy wielu doniesień na ten temat. Protekcyjne działanie śliny realizowane poprzez układ enzymatyczny katalazy, peroksydazy glutationowej oraz dysmutazy ponadtlenkowej w zestawieniu z produkcją aktywnych form tlenu w stanach zapalnych jamy ustnej ma znaczenie nie tylko miejscowe, ale również ogólnoustrojowe. Cząsteczki ROS drogą układu krwionośnego mogą przemieszczać się po całym organizmie indukując uszkodzenie odległych tkanek i narządów. Mechanizm ten stanowi wyjaśnienie związku pomiędzy stanami zapalnymi przyzębia, a chorobami układu sercowo - naczyniowego. Niektóre z wyników publikowanych badań sugerują związek chorób

przyzębia z chorobami wątroby, trzustki, żołądka oraz zmianami degeneracyjnymi układu nerwowego.

Artykułem wprowadzającym w zagadnienie roli stresu oksydacyjnego w patologii chorób jamy ustnej i zaburzeń ogólnoustrojowych jest opublikowana w 2015 roku w czasopiśmie *Journal of Physiology and Pharmacology* praca pogładowa zatytułowana "Saliva and oxidative stress in oral cavity and in some systemic disorders". Habilitant dokonał w niej przeglądu aktualnego piśmiennictwa odnosząc się do mechanizmów indukujących powstawanie aktywnych form tlenu w organizmie, ich roli w procesach fizjologicznych i patologicznych oraz związków z chorobami ogólnoustrojowymi takimi jak cukrzyca, reumatoidalne zapalenie stawów, bezdech senny czy choroby nerek.

Nowatorskie są zwłaszcza badania polegające na ocenie związku pomiędzy uwalnianiem jonów niklu z elementów stałych aparatów ortodontycznych, a aktywacją szlaku kaspaz odpowiedzialnego za uruchomienie mechanizmów apoptozy w komórkach nabłonkowych błony śluzowej jamy ustnej (Caspase - 3 as an important factor in the early cytotoxic effect of nickel on oral mucosa cells in patients treated orthodontically, *Folia Histochemica et Cytobiologica* 2017). Habilitant obserwował znacznie zwiększoną koncentrację jonów niklu w ślinie pacjentów tydzień po rozpoczęciu leczenia, w porównaniu z okresem przed jego rozpoczęciem i 24 tygodnie po założeniu aparatu. W przebiegu terapii stosowano zamki stalowe Victory (3M), zawierające w swym składzie identyfikowany pierwiastek. Niestety w pracy brakuje informacji na temat rodzaju łuków stosowanych w początkowym okresie terapii i po 6 miesiącach od jej rozpoczęcia. We współczesnej praktyce ortodontycznej początkową fazę leczenia przeprowadza się coraz częściej przy wykorzystaniu drutów niklowo - tytanowych. W kolejnych etapach stosujemy m. in. łuki stalowe. Informację taką uzyskujemy w publikacji "Orthodontic treatment modifies the oxidant - antioxidant balance in saliva of clinically healthy subjects", w której Habilitant podaje, że w okresie badania stosowano jedynie łuki niklowo - tytanowe. Zakładając, że badania opisane w obu publikacjach prowadzone były w tej samej, lub częściowo tożsamej grupie pacjentów, nikiel obecny w próbkach śliny poddanych analizie mógł być uwalniany zarówno z zamków, jak i z łuków. Brak precyzyjnej informacji na temat stosowanych łuków i sekwencji ich wymiany nie pozwala więc na określenie, czy emisja identyfikowanego pierwiastka z elementów stałych aparatów ortodontycznych zachodzi w początkowym okresie ich stosowania, a następnie maleje np. na skutek tworzenia się na ich powierzchni warstw pasywnych, czy też zależy od rodzaju materiałów stosowanych sekwencyjnie podczas korekty wady zgryzu. Uwaga ta nie stoi jednak w sprzeczności z zaobserwowaną przez Habilitanta dodatnią

korelacją pomiędzy zwiększonym stężeniem niklu w ślinie, a uruchomieniem szlaku apoptotycznego w komórkach nabłonka jamy ustnej. W dostępnym piśmiennictwie istnieją prace opisujące mechanizmy działania niklu w procesach indukcji śmierci komórek. Wykazano, że jony tego pierwiastka indukują stres oksydacyjny i powstawanie reaktywnych form tlenu uszkadzających mitochondria lub aktywujących "punkty kontrolne" odpowiedzialne za autodestrukcję komórek. Potwierdzono również znaczącą rolę niklu i jego soli w aktywacji szlaku kaspaz włączonych w wewnątrz - i zewnątrzpochodne mechanizmy szlaku śmierci komórki.

Zaobserwowany przez Habilitanta wzrost stężenia proteaz cysteinowych w komórkach nabłonka jamy ustnej skorelowany z uwalnianiem niklu z elementów stałych aparatów ortodontycznych jest cenną obserwacją zwracającą uwagę na bezpieczeństwo biologiczne leczenia ortodontycznego. Należy podkreślić, że w piśmiennictwie zarówno polskim jak i światowym znajdujemy niewiele prac podejmujących próbę oceny roli mechanizmów komórkowych w przebiegu leczenia ortodontycznego w warunkach *in vivo*. Przeprowadzone badanie dostarcza cennych informacji dotyczących indukcji szlaków enzymatycznych komórek nabłonkowych przez przechodzące do środowiska jamy ustnej jony metali.

Wyniki powyższych badań pozostają w korelacji z wynikami opisanymi w publikacji "Orthodontic treatment modifies the oxidant - antioxidant balance in saliva of clinically healthy subjects" opublikowanych w czasopiśmie *Advances in Medical Sciences* w 2017 roku. Jednym z najbardziej wartościowych spostrzeżeń autorów artykułu było zaobserwowanie dodatniej koncentracji pomiędzy wzrostem stężeniem jonów niklu uwalnianych z elementów aparatów ortodontycznych, a poziomem markerów całkowitego potencjału oksydacyjnego obecnych zarówno w ślinie niestymulowanej jak i stymulowanej.

Na uwagę zasługuje również opis wyników pomiarów poziomu obecnych w ślinie enzymów odpowiedzialnych za dezaktywację reaktywnych form tlenu. Habilitant obserwował obniżenie poziomów stężeń dysmutazy nadtlenkowej i katalazy w ślinie pobranej po 1 tygodniu od rozpoczęcia badania, co może również świadczyć o depresyjnym działaniu substancji chemicznych uwalnianych z elementów aparatów ortodontycznych na mechanizmy obronne komórek nabłonka jamy ustnej. Interesującym jest również, obserwowany w tym samym przedziale czasowym wzrost stężenia peroksydazy, enzymu produkowanego przez gruczoły ślinowe, co jak twierdzą autorzy publikacji może być odpowiedzią organizmu na wzrost stężenia nadtlenu wodoru w jamie ustnej związany z rozpoczęciem leczenia ortodontycznego.

Wartościowe są także wyniki badań oceniających koncentrację 3-hydroksykinureniny (3 - HKA) w ślinie pacjentów leczonych stałymi aparatami ortodontycznymi. Autorzy artykułu "The concentration of 3-HKYN in saliva of patients with fixed orthodontic appliances" obserwowali jej istotnie wyższe stężenie w ślinie pacjentów leczonych aparatami stałymi w porównaniu ze stężeniem oznaczonym w próbkach uzyskanych w grupie kontrolnej. Chociaż rola metabolitów tryptofanu w patologii jamy ustnej nie jest jasna, aktywacja szlaku metabolicznego przemian wspomnianego aminokwasu związana jest z przebiegiem procesów zapalnych, cukrzycą, niewydolnością nerek czy reakcjami alergicznymi. Zaburzony lub niezrównoważony metabolizm tryptofanu odgrywa także rolę w rozwoju m.in. choroby Parkinsona, zaburzeń psychicznych czy chorób sercowo - naczyniowych. Jego pochodne wykazują m.in. działanie neurotoksyczne, a mechanizm ich działania związany jest m.in. ze zwiększoną produkcją wolnych rodników. Oprócz depresyjnego działania na ośrodkowy układ nerwowy metabolity tryptofanu związane są z procesami indukcji chorób nowotworowych, a w opinii niektórych autorów zwiększają inwazyjność komórek np. raka błony śluzowej macicy czy piersi. Związki powstające w efekcie działania szlaku kinureninowego opisywane są przez Habilitanta w pracy zatytułowanej "Metabolity tryptofanu szlakiem kinureninowym - ważny czynnik patogenetyczny w chorobach jamy ustnej". Autor opisał także zwiększone stężenie metabolitów szlaku kinureninowego w osoczu i ślinie pacjentów z niewydolnością nerek. Praca "Accumulation of kynurenine pathway metabolites in saliva and plasma of uremic patients" pozwala dopatrywać się związków kinureniny, 3-hydroksykinureniny, kwasu kinureninowego, kwasu antranilowego z procesami prowadzącymi do uszkodzenia wspomnianych narządów. Jednocześnie zwiększone stężenie wymienionych związków może być traktowane jako wskaźnik nasilenia niektórych stanów chorobowych. W dostępnej literaturze spotykamy publikacje opisujące korelacje pomiędzy zwiększoną aktywnością szlaku kinureninowego, a niekorzystnym rokowaniem przebiegu choroby nowotworowej.

Należy podkreślić, że zarówno w piśmiennictwie polskim jak i światowym brak jest prac podejmujących kompleksową próbę oceny mechanizmów komórkowych odpowiedzialnych za rozwój patologii jamy ustnej w przebiegu leczenia ortodontycznego.

Chociaż formułowanie wniosku podkreślającego rolę niklu jako głównego czynnika w patomechanizmie chorób jamy ustnej związanych z indukcją stresu oksydacyjnego u pacjentów leczonych stałymi aparatami ortodontycznymi wydaje się być nie do końca uzasadnione, wskazana przez Habilitanta problematyka jest bardzo interesująca, a zakres badań powinien zostać poszerzony w przyszłości. Nie ulega wątpliwości, że jony pierwiastka

oznaczanego w przedstawionych przez dr n. med. Piotra Buczko badaniach nie są jedyną substancją wykazującą szkodliwe działanie biologiczne i mogącą indukować zaburzenia metaboliczne komórek w obrębie jamy ustnej. Należy pamiętać, że oprócz niklu z elementów aparatów ortodontycznych mogą być uwalniane jony chromu, a ortodontyczne systemy adhezyjne emitują biologicznie szkodliwe związki chemiczne. Należy przypomnieć, że zarówno chrom, jak i związki organiczne mogą indukować stres oksydacyjny i przyczynić się do śmierci komórek. Jedynie wzajemne powiązanie wskazanych czynników umożliwia kompleksową ocenę szkodliwości materiałów stosowanych w toku leczenia ortodontycznego.

Z obowiązku recenzenta należy wspomnieć także o pewnych błędach i nieścisłościach obecnych zarówno w publikacjach wchodzącej w skład cyklu prac jak i w komentarzu Autora.

W publikacji "Orthodontic treatment modifies the oxidant - antioxidant balance in saliva of clinically healthy subjects" Autor opisał zbyt wysoką zawartość niklu (na poziomie 30%) w zamkach Victory firmy 3M stosowanych u pacjentów biorących udział w badaniu, a w innej części artykułu podał, że zawierały one 38% niklu i 30% chromu.

Z kolei w artykule "Caspase - 3 as an important factor in the early cytotoxic effect of nickel on oral mucosa cells in patients treated orthodontically" autorzy podali, że stosowane w leczeniu zamki (Victory, 3M) zawierają w swoim składzie 3% niklu.

Nieścisłości te świadczą o pewnej niestaranności w przygotowaniu publikacji do druku i nie powinny mieć miejsca, zwłaszcza, że autorzy artykułów omawiają w nich rolę niklu w indukcji stresu oksydacyjnego w środowisku jamy ustnej.

Komentarz Autora do własnych osiągnięć badawczych również nie jest wolny od błędów wymagających korekty.

Wyróżnienie przez Habilitanta, w zależności od sposobu mocowania, aparatów "półstałych" nie jest zgodne z powszechnie przyjętą i uznaną nomenklaturą. Opisane w nielicznych publikacjach jako "mixed" , "semi - fixed" lub "fixed - removable" są w rzeczywistości aparatami zdejmowanymi mocowanymi do zacementowanych lub przyklejonych do powierzchni zębów elementów retencyjnych lub aparatami stałymi, których niektóre elementy mogą zostać usunięte z jamy ustnej bez konieczności zniszczenia połączenia adhezyjnego z twardymi tkankami zębów. Jednocześnie Habilitant nie uwzględnił w przedstawionej klasyfikacji aparatów zdejmowanych, stosowanych powszechnie do terapii wad zgryzu. Jest to istotne w kontekście tematyki osiągnięcia naukowego, ponieważ są one wykonane z materiałów o potencjalnie szkodliwych właściwościach biologicznych.

Przedstawiony przez Autora podział aparatów "klasycznych, konwencjonalnych, stałych" "z uwagi na skład chemiczny" na: "stalowe nierdzewne, monokrystaliczne szafirowe ceramiczne i poliuretanowe" również nie jest właściwy. Jeżeli intencją Habilitanta było przedstawienie podziału zamków ortodontycznych ze względu na materiał z jakiego są wykonane, to właściwe jest wyróżnienie zamków wykonanych:

- ze stopów metali,
- ceramiki,
- materiałów opartych na polimerach.

Do produkcji zamków ortodontycznych wykorzystywana jest nie tylko stal nierdzewna, ale także stopy tytanu lub złota.

Należy także zwrócić uwagę, że poliuretan jest jednym z kilku materiałów opartych na sieci polimerowej, z którego wykonywane są zamki ortodontyczne. Ze względu na swoje właściwości fizykochemiczne służy przeważnie do produkcji elastomerów i niektórych rodzajów szyn termoformowanych wykorzystywanych jako aparaty retencyjne lub zdejmowane aparaty typu "aligner".

Ocena metodologiczna i formalno - językowa pracy

Przeprowadzone badania są zgodne z aktualnymi trendami podobnych opracowań, dostarczają cennych informacji oraz mogą stanowić podstawę dalszych badań uwzględniających zagadnienia z zakresu metabolizmu komórkowego i tkankowego w obszarze jamy ustnej.

Przedstawiona do recenzji dokumentacja stanowiąca opis osiągnięć do habilitacji została przygotowana poprawnie. Staranność językowa publikacji nie budzi w tym przypadku większych zastrzeżeń. Artykuły naukowe stanowiące podstawę osiągnięcia posiadają typowy układ. Metodologia przeprowadzonych badań jest właściwa, a cytowane piśmiennictwo aktualne i odpowiednio dobrane.

W dyskusjach opisanych w publikacjach Habilitant krytycznie omawia uzyskane wyniki badań i właściwie odnosi się do wyników przedstawionych przez cytowanych autorów.

W komentarzu Autora do osiągnięcia naukowego występują błędy językowe i stylistyczne, które niekorzystnie wpływają na jego odbiór. Niewłaściwym jest również stosowanie przez Habilitanta pierwszej osoby liczby pojedynczej, co nie jest zgodne z konwencją dla tego typu opracowań.

Przedstawione uwagi nie zmniejszają wartości merytorycznej osiągnięcia naukowego oraz przedstawionych w cyklu publikacji wyników badań. Opisane przez Habilitanta cele badań, dobór i sposób wykorzystania metod badawczych zasługują na pozytywną ocenę. Jednocześnie uzyskane wyniki należy uznać za wartościowe z punktu widzenia naukowego i klinicznego. Szczególnie interesujące wydają się badania dotyczące mechanizmów powstawania stresu oksydacyjnego u pacjentów leczonych stałymi aparatami ortodontycznymi i powinny być kontynuowane w kontekście potencjalnych implikacji klinicznych.

3. Ocena dorobku naukowego

Dorobek naukowy dr n. med. Piotra Buczko obejmuje 41 prac, z których 6 stanowi osiągnięcie naukowe będące podstawą do uzyskania stopnia doktora habilitowanego. 24 prace zostały opublikowane w regularnych numerach czasopism (18 prac oryginalnych, 1 opis przypadku i 5 prac poglądowych), a 17 w suplementach.

Całkowita punktacja Impact Factor publikacji stanowiących dorobek naukowy Habilitanta wynosi 26,093 (w tym 9,843 za prace opublikowane w suplementach czasopism), a punktacja KBN/ MNiSW 409 (w tym 165 za prace opublikowane w suplementach czasopism). Liczba cytowań publikacji stanowiących dorobek naukowy dr n. med. Piotra Buczko wynosi 61 (uwzględniając wszystkie bazy danych), a Indeks Hirscha 4.

Habilitant jest autorem lub współautorem 2 prac prezentowanych na konferencjach międzynarodowych oraz 20 wygłoszonych na konferencjach/ zjazdach krajowych.

W dorobku naukowym Habilitanta, poza cyklem prac stanowiących szczególne osiągnięcie naukowe, można wyróżnić kilka odrębnych kierunków badań, z których na szczególną uwagę zasługują:

- badania dotyczące metabolizmu tryptofanu i występowania jego metabolitów w ślinie w powiązaniu z jednostkami chorobowymi

Po uzyskaniu stopnia doktora nauk medycznych Habilitant zajmował się problematyką metabolizmu tryptofanu szlakiem kinureninowym i obecnością jego metabolitów w ślinie. Działania te zaowocowały pracą poglądową "Metabolizm tryptofanu w ślinie szlakiem kinureninowym" opublikowaną w 2005 roku (Postepy Hig Med Dosw 2005, 59, 283-289), w której autorzy w sposób kompleksowy opisali zarówno drogę przemian tryptofanu w organizmie, jak i biologiczne oddziaływanie jego pochodnych. Badania własne, opublikowane w 2006 roku ("Tryptofan metabolites via kynurenine pathway in saliva of

diabetic patients", Dent Med Probl 2006, 43, 21,25.) wykazały, że w ślinie pacjentów z cukrzycą typu 2 występuje zwiększone stężenie kinureny i kwasu kinureninowego, w porównaniu z próbkami uzyskanymi od ludzi zdrowych. Obserwacje te potwierdzają możliwość wystąpienia nieprawidłowości w przemianach aminokwasów w przebiegu chorób metabolicznych. W artykule "The concentration of kynurenine and anthranilic acid in saliva of patients with fixed orthodontic appliances" Polish J Environ Stud 2007, 16(2C), 125-127 autorzy przedstawili wyniki świadczące o zaburzeniu metabolizmu tryptofanu u pacjentów z rozpoznaną alergią na nikiel, leczonych ortodontycznie z wykorzystaniem aparatów stałych. Rezultaty badania wskazują iż monitorowanie stężeń kinureny i kwasu antranilowego w ślinie może być wykorzystane jako wskaźnik intensywności odpowiedzi immunologicznej u pacjentów z alergiami.

- eksperymentalne badania nad wpływem środków farmakologicznych na układ sercowo - naczyniowy i zjawisko homeostazy

Wśród zainteresowań naukowych Habilitanta, znalazła się także tematyka wykraczająca poza dziedziny stomatologiczne. W tym kontekście należy odnotować współpracę badawczą Doktora Piotra Buczko ze specjalistami z dziedziny farmakologii i farmakodynamiki w zakresie oceny wpływu inhibitora reniny (Aliskiren) na zmianę wartości ciśnienia tętniczego oraz parametrów układu krzepnięcia krwi u zwierząt laboratoryjnych. Wyniki badań opisane w dwóch publikacjach ("Alskiren inhibits experimental venous thrombosis in two - kidney one clip hypertensive rats" Thrombosis research 2013, 131, e-39-e44 oraz "Impact of alskiren on some hemostatic parameters in experimental arterial thrombosis in rats" Pharmacological Reports 2015, 67, 173-178) potwierdziły skuteczne działanie hipotensyjne i antyagregacyjne leku w przedstawionych modelach eksperymentalnych.

- inne zagadnienia z zakresu zdrowia jamy ustnej, takie jak:
 - analiza wybranych składników śliny w odniesieniu do epidemiologii próchnicy zębów,
 - ocena wybranych metod leczenia wad zgryzu z uwzględnieniem wyników terapii,
 - zastosowanie środków miejscowo znieczulających w stomatologii.

Wyniki badań, których dr n. med. Piotr Buczko jest współautorem zaowocowały publikacjami w czasopismach krajowych oraz czasopismach o zasięgu międzynarodowym.

W związku z prowadzoną działalnością naukowo - badawczą Habilitant został czterokrotnie uhonorowany Zespołową Nagrodą Naukową JM Rektora Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku, w tym jednokrotnie nagrodami I i II stopnia oraz dwukrotnie nagrodą III stopnia.

4. Działalność dydaktyczna i organizacyjna

Dr n. med. Piotr Buczko jest wieloletnim nauczycielem akademickim prowadzącym zajęcia dydaktyczne dla studentów IV i V roku Oddziału Stomatologii Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku, ponadto bierze udział w kształceniu studentów wydziału lekarskiego. Habilitant jest promotorem pracy licencjackiej na kierunku Techniki Dentystyczne oraz promotorem pomocniczym rozprawy doktorskiej. W ramach szkolenia podyplomowego organizował i prowadził kursy z zakresu ortodoncji.

Dr n. med. Piotr Buczko był członkiem komitetów organizacyjnych 5 konferencji naukowych, w tym 3 międzynarodowych oraz współorganizatorem 2 warsztatów naukowych z zakresu stomatologii.

Na podkreślenie zasługuje również fakt, że Habilitant pełnił rolę kierownika 3 projektów badawczych realizowanych na Uniwersytecie Medycznym w Białymstoku.

5. Podsumowanie i wniosek końcowy

Podsumowując dorobek naukowy oraz zakres działalności dydaktycznej i organizacyjnej dr n. med. Piotra Buczko, należy podkreślić, że świadczą one o jego dojrzałości zawodowej. Wyniki badań opisanych w cyklu prac stanowiących podstawę do osiągnięcia naukowego, mają istotne znaczenie nie tylko w zakresie teoretycznym, ale stanowią także punkt wyjściowy do ich interpretacji w kontekście zastosowania klinicznego. Dane dotyczące roli mechanizmów oddziaływujących na poziomie komórkowym i tkankowym mogą przyczynić się do opracowania schematów terapii ortodontycznej o wyższym poziomie bezpieczeństwa dla zdrowia pacjentów.

Na podstawie przedstawionych mi dokumentów, mając na uwadze dorobek naukowy oraz wartość cyklu prac pt. „Badania nad mechanizmem proapoptotycznego działania niklu u zdrowych osób leczonych ortodontycznie” zwracam się do Wysokiej Rady Wydziału Lekarskiego z Oddziałem Stomatologii i Oddziałem Nauczania w Języku Angielskim Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku o dopuszczenie dr n. med. Piotra Buczko do dalszych etapów postępowania habilitacyjnego i nadanie stopnia doktora habilitowanego.

Z wyrazami szacunku,

Konrad Małkiewicz