



WARSZAWSKI
UNIwersYTET
MEDYCZNY

ZAKŁAD CHOROÓB BŁONY ŚLUZOWEJ I PRZYŻĘBIA

ZBP-24-2024

Warszawa, 14 października, 2024 r.

Dr hab. n. med. Bartłomiej Górski
Warszawski Uniwersytet Medyczny
Zakład Chorób Błony Śluzowej i Przyzębia
ul. Binińskiego 6, 02-097 Warszawa

Recenzja rozprawy doktorskiej lek. dent. Sary Zięby

pt: Zmiana składu śliny palaczy papierosów tradycyjnych, elektronicznych oraz heat-not-burn products.

Palenie papierosów stanowi poważny problem zdrowia publicznego. Do najczęstszych schorzeń związanych z paleniem tytoniu należą: choroby nowotworowe, udary mózgu, zawały serca i przewlekła obturacyjna choroba płuc. Rozwiązaniem problemów zdrowotnych wynikających z uzależnienia od tytoniu miało być wprowadzenie nowoczesnych urządzeń dostarczających do organizmu nikotynę: e-papierosów oraz „heat-not-burn products”.

Ostatnie doniesienia naukowe wskazują, że proces podgrzewania może prowadzić do powstawania potencjalnie niebezpiecznych związków chemicznych. Wykazano, że aerozol wdychany w trakcie inhalacji zawiera w swoim składzie szereg substancji toksycznych takich jak: związki karbonylowe (formaldehyd, acetaldehyd, akroleina) i cząsteczki krzemianów. W wydychanym aerzolu pochodzącym z produktów „heat-not-burn” wyizolowano nitrozoaminy specyficzne dla tytoniu, substancje smoliste, tlenek węgla, aminy aromatyczne, cyjanowodór, amoniak, fenol, lotne związki organiczne, wielopierścieniowe węglowodory aromatyczne, reaktywne formy tlenu (ROS) i karbonyle. W związku z powyższym pogląd mniejszej szkodliwości wyżej wspomnianych urządzeń budzi coraz więcej kontrowersji.

Jama ustna jest pierwszym miejscem kontaktu wdychanego dymu papierosowego oraz aerozoli z e-papierosów/"heat-not-burn products" z organizmem człowieka. W warunkach fizjologicznych błona śluzowa jamy ustnej jest stale pokryta śliną, która spełnia funkcje ochronną i zapewnia pierwszą linię obrony przed infekcjami bakteryjnymi, wirusowymi i grzybiczymi. Ślina jest idealnym materiałem do badań diagnostycznych i pozwala na monitorowanie szeregu biomarkerów. Wiele publikacji wskazywało na negatywny wpływ palenia tradycyjnych papierosów na wybrane ilościowe i jakościowe właściwości śliny, ale zakres informacji na temat wpływu nowoczesnych urządzeń dostarczających do organizmu nikotynę na ślinę jest ograniczony.

Praca doktorska składa się z trzech publikacji:

1. Zięba S., Błachnio-Zabielska A., Maciejczyk M., Pogodzińska K., Szuta M., Lo Giudice G., Lo Giudice R., Zalewska A.: Impact of Smoking on Salivary Lipid Profile and Oxidative Stress in Young Adults: A Comparative Analysis between Traditional Cigarettes, E-Cigarettes, and Heat-Not-Burn Products. *Medical Science Monitor*. 2024, 30, e942507. doi:10.12659/msm.942507.

IF=2,200, MNiSW=140.

2. Zięba S., Maciejczyk M., Antonowicz B., Porydzaj A., Szuta M., Lo Giudice G., Lo Giudice R., Krokosz S., Zalewska A.: Comparison of smoking traditional, heat not burn and electronic cigarettes on salivary cytokine, chemokine and growth factor profile in healthy young adults - pilot study. *Frontiers in Physiology*. 2024, 15, 1404944. doi:10.3389/fphys.2024.1404944.

IF=3,200, MNiSW=100.

3. Zięba S., Maciejczyk M., Zalewska A.: Ethanol- and cigarette smoke- related alternations in oral redox homeostasis. *Frontiers in Physiology*. 2022, 12, 793028. doi:10.3389/fphys.2021.793028.

IF=4,00, MNiSW=100.

Cel pracy:

Ocena wpływu palenia papierosów tradycyjnych oraz nowoczesnych urządzeń dostarczających do organizmu nikotynę (e-papierosów oraz „heat-not-burn products”) na stężenie wybranych ślinowych lipidów oraz produktów ich peroksydacji, jak również stężenie ślinowych cytokin, chemokin i czynników wzrostu.

Wyniki swoich badań Doktorantka przedstawiła w dwóch pracach oryginalnych wchodzących w skład pracy doktorskiej.

W publikacji nr 1 oceniono wpływ palenia papierosów tradycyjnych, elektronicznych oraz systemów do podgrzewania nikotyny na stężenie wybranych sfingolipidów: sfingozyny (Sph), sfinganiny (SPA), sfingozyno-1-fosforanu (S1P), ceramidów (C14:0-Cer, C16:0-Cer, C18:1-Cer, C18:0-Cer, C20:0-Cer, C22:0-Cer, C24:1-Cer, C24:0-Cer) oraz produktów peroksydacji lipidów: 4-hydroksynonenalu (4-HNE) oraz dialdehydu malonowego (MDA) w ślinie niestymulowanej oraz stymulowanej pobranej od zdrowych młodych dorosłych w wieku 18-30 lat. Wśród kryteriów włączenia znalazły się: brak stanów zapalnych w jamie ustnej, prawidłowy zakres BMI, sporadyczne spożywanie alkoholu, brak w wywiadzie zażywania substancji psychoaktywnych. W ciągu 6 miesięcy poprzedzających badanie uczestnicy nie przyjmowali żadnych leków wpływających na odpowiedź immunologiczną, nie byli leczeni ortodontycznie, nie użytkowali prac protetycznych.

W badaniu wzięło udział 100 osób, które podzielono na cztery grupy:

1. grupa kontrola - osoby nigdy nie palące (n=25),
2. palacze papierosów tradycyjnych (n=25),
3. palacze e-papierosów (n=25),
4. palacze systemów do podgrzewania nikotyny (n=25).

Czas trwania nałogu nikotynowego był nie krótszym niż rok i nie dłuższy niż 3 lata.

Ślina została pobrana metodą odpluwania. Bezpośrednio po pobraniu materiału diagnostycznego uczestnicy zostali poddani badaniu stomatologicznemu, które obejmowało ocenę: stanu uzębienia za pomocą zębowego wskaźnika próchnicy (PUWZ), proksymalnego wskaźnika płytki (API), wskaźnika krwawienia z brodawek dziąsłowych (PBI) oraz wskaźnika głębokości kieszonek przyzębnych (PPD).

Normalność rozkładu oceniano za pomocą testu Shapiro-Wilka. Do porównania wyników wykorzystano jednoczynnikową analizę wariancji (ANOVA), a następnie test Tukeya post hoc.

Badania wykazały, że każdy rodzaj palenia powodował zmniejszenie stężenia lipidów oraz zwiększenie stężenia MDA i 4-HNE w ślinie niestymulowanej i stymulowanej, co wskazywało na zaburzenie równowagi redoks w gruczołach ślinowych palaczy. Nie zaobserwowano istotnych różnic w obrębie badanych parametrów stomatologicznych.

W publikacji nr 2 oceniono wpływ palenia papierosów tradycyjnych oraz nowoczesnych urządzeń dostarczających do organizmu nikotynę na stężenie ślinowych cytokin/chemokin/czynników wzrostu. Badanie przeprowadzono na tej samej grupie pacjentów, w związku z czym kryteria włączenia, wyłączenia i podział na grupy były identyczne jak w przypadku poprzedniej publikacji składającej się na rozprawę doktorską.

Wykazano, że palenie tradycyjnych papierosów powoduje wzrost stężenia IFN- γ w ślinie niestymulowanej w porównaniu z osobami niepalącymi i użytkownikami nowych wyrobów tytoniowych. Stosowanie e-papierosów jak i „heat-not-burn products” hamowało lokalną odpowiedź immunologiczną w niestymulowanej ślinie palaczy, podczas gdy palenie tradycyjnych papierosów tylko nieznacznie nasilało odpowiedź zapalną w porównaniu do osób niepalących. Hamujący wpływ na syntezę lub uwalnianie badanych cytokin z komórek mogło być spowodowane wpływem mentolowego aromatu do e-papierosów i „heat-not-burn products”. Nie wykryto statystycznie istotnych różnic w stężeniu żadnej z badanych ślinowych cytokin/chemokin/czynników wzrostu.

W publikacji nr 3, która jest pracą przeglądową, podsumowano doniesienia na temat wpływu palenia tradycyjnych papierosów na hemostazę redox jamy ustnej.

Główny wniosek przedstawiony przez Doktorantkę stwierdza, że palenie tradycyjnych papierosów, a także e-papierosów i wyrobów nie podgrzewających w początkowym okresie uzależnienia prowadzi do wzrostu stężenia produktów peroksydacji lipidów poprzez zwiększony stres oksydacyjny, co prowadzi do zaburzenia równowagi lipidowej jamy ustnej. Ponadto, palenie jest odpowiedzialne za zmiany lokalnej odpowiedzi immunologicznej w ślinie. Doktorantka stwierdza, że u osób z dłuższym stażem palenia,

zaobserwowane zmiany mogą manifestować się klinicznie w przyszłości.

Dyskusje wyników w publikacjach są wyczerpujące i zawierają interesujące informacje dotyczące biologicznego podłoża wzajemnych związków pomiędzy paleniem papierosów, a zmianami szeregu biomarkerów w ślinie.

Z obowiązku recenzenta chcę zwrócić uwagę na następujące aspekty:

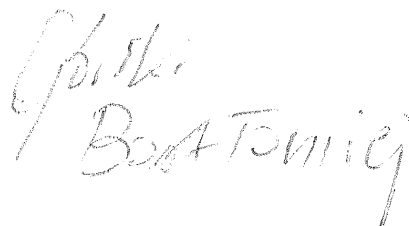
1. należy poprawić nieliczne błędy gramatyczne, stylistyczne i literowe w pracy,
2. badanie periodontologiczne przeprowadzono z wykorzystaniem sondy periodontologicznej WHO 621, sugerowałbym rozważenie użycia sondy PCPUNC 156 w kolejnych badaniach,
3. schemat graficzny (flow chart) przedstawiający proces rekrutacji oraz poszczególne etapy badania ułatwiłyby interpretację pracy.

Powyższe uwagi nie umniejszają wartości pracy. Wykonane badania są przeprowadzone ze znajomością warsztatu naukowego i aktualnego piśmiennictwa. Rozprawę uważam za bardzo wartościową. zarówno ze względu na aspekty naukowe jak i praktyczne. Prace zostały opublikowane w dobrych czasopiśmie, to znaczy, że zostały zrecenzowane przez ekspertów, a następnie zaakceptowane do druku. Świadczy to pozytywnie o jakości badań.

Przedstawiona praca doktorska spełnia kryteria rozprawy doktorskiej zgodnie z wymogami art. 187 ustawy z dnia 20 lipca 2018 roku Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (t.j. Dz. U. z 2023 poz. 742). Uważam, że Doktorantka spełnia wszystkie wymagane warunki o ubieganie się o stopień doktora nauk medycznych i wnioskuję do Senatu Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku o dopuszczenie lek. dent. Sary Zięby do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Wnoszę również o wyróżnienie rozprawy doktorskiej.

dr hab.n.med. Bartłomiej Górski M.Sc.
2584703 profesor afiliowany PUM
specjalista periodontolog
specjalista chirurg stomatolog

Dr hab. n. med. Bartłomiej Górski



ul. Binińskiego 6
02-097 Warszawa
www.periodontologia.wum.edu.pl

tel. centr.: +48 22 116 64 31
sluzowki@wum.edu.pl