



Białystok, 27.11.2024 r.

## **RECENZJA**

**rozprawy doktorskiej lek. dent. Sary Penelopy Zięby pod tytułem  
„Zmiana składu śliny palaczy papierosów tradycyjnych, elektronicznych  
oraz heat-not-burn products” wykonanej pod opieką  
Prof. dr hab. n. med. Anny Zalewskiej i opracowana na zlecenie  
Senatu Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku**

Podstawą formalną recenzji jest pismo Przewodniczącego Komisji Doktorskiej lek. dent. Sary Zięby z Wydziału Lekarskiego z Oddziałem Stomatologii i Oddziałem Nauczania w Języku Angielskim Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku, Pana dr hab. Tomasza Bondy z dnia 30.09.2024 r.

### **1. Ogólna charakterystyka pracy**

Dym papierosowy zawiera ponad 5000 toksycznych składników odpowiedzialnych za szereg nieprawidłowości w organizmie. U długotrwałych palaczy dym papierosowy może prowadzić do zmian w ilości wydzielanej śliny, a także wywoływać jakościowe zmiany w wydzielinie gruczołów ślinowych. Obejmuje to w szczególności obniżenie pojemności buforowej, zmianę mikroflory bakteryjnej, zwiększenie stężenia wolnych rodników tlenowych i zmiany w lokalnym układzie odpornościowym. Jako alternatywę dla szkodliwego tradycyjnego palenia opracowano nowe metody dostarczające nikotynę do organizmu w postaci e-papierosów i produktów typu heat-not-burn. E-papierosy to urządzenia mechaniczne, które podgrzewają specjalne roztwory do inhalacji, dając użytkownikowi wrażenia podobne do zwykłego palenia. Oprócz glikolu propylenowego, aromatów i nikotyny, płyny do e-papierosów zawierają rakotwórczy formaldehyd i liczne metale ciężkie. Produkty Heat-not-burn można natomiast opisać jako „hybrydę” dwóch wyżej wymienionych metod palenia. System ten opiera się na wkładach tytoniowych (podobnych do tradycyjnych papierosów) i urządzeniu elektronicznym przeznaczonym do podgrzewania tytoniu. Zastosowanie w tym

przypadku procesu podgrzewania, a nie spalania, ma prowadzić do mniej intensywnej produkcji i dostarczania szkodliwych substancji do organizmu. Z analizy danych literaturowych wynika, że brakuje wystarczających badań z zakresu oceny wpływu e-papierosów oraz produktów Heat-not-burn na skład śliny. Wybór problematyki rozprawy doktorskiej należy więc uznać za trafny z naukowego i użytecznego punktu widzenia.

Przedstawiona do oceny rozprawa doktorska oparta jest na cyklu monotematycznych trzech publikacji naukowych. Dwie prace badawcze dotyczą badań w zakresie oceny stężenia wybranych sfingolipidów (sfingozyny, sfinganiny, ceramidów), produktów peroksydacji lipidów (4-hydroksynonenalu i dialdehydu malonowego) oraz cytokin/chemokin/czynników wzrostu, w ślinie niestymulowanej i stymulowanej pobranej od zdrowych młodych osób, palących i niepalących. W trzeciej pracy dokonano przeglądu piśmiennictwa na temat wpływu palenia tradycyjnych papierosów na homeostazę redoks jamy ustnej.

Rozprawa doktorska liczy 99 stron i składa się z: podsumowania dorobku naukowego (1 strona), wykazu publikacji stanowiących rozprawę doktorską (1 strona), wykazu stosowanych skrótów i oznaczeń (3 strony), wstępu (6 stron), omówienia prac składających się na rozprawę doktorską (14 stron), 64 pozycji piśmiennictwa anglojęzycznego, wymienionych według kolejności cytowania w tekście wstępu (4 strony), treści publikacji stanowiących rozprawę doktorską (41 stron), streszczenia w języku polskim i angielskim (4 strony), informacji o charakterze udziału współautorów w publikacjach wraz z szacunkowym określeniem procentowego wkładu każdego z nich w przygotowanie pracy oraz oświadczenie o zgodzie na wykorzystanie publikacji w rozprawie doktorskiej lek. dent. Sary Zięby (20 stron), a także dwie zgody komisji bioetycznej (1 strona).

Wszystkie trzy publikacje przedstawione do oceny ukazały się w wysoko punktowanych recenzowanych czasopismach. Dwie prace opublikowane odpowiednio w: *Medical Science Monitor* (IF=2,2, punktacja wg listy MNiSW=140 pkt., 2024 r.) oraz *Frontiers in Physiology* (IF=3,2, punktacja wg listy MNiSW=100 pkt., 2024 r.) są pracami oryginalnymi, natomiast trzecia praca zamieszczona w *Frontiers in Physiology* (IF=4,0, punktacja wg listy MNiSW=100 pkt., 2022 r.) jest obszerną pracą przeglądową. Sumaryczny IF cyklu prac wynosi IF=9,4, a łączna liczba punktów wg listy MNiSW wynosi 340 pkt. We wszystkich pracach Autorka była pierwszym autorem oraz dodatkowo autorem korespondencyjnym. Procentowy wkład Doktorantki w przygotowanie wyżej wymienionych publikacji wynosi odpowiednio 72%, 73% i 85%, co zostało potwierdzone za pomocą podpisanych przez wszystkich współautorów oświadczeń z podaniem dokładnego charakteru udziału. Układ rozprawy, jak i zakres dobranej literatury, pozwalają wnosić o właściwym usystematyzowaniu podjętych prac

i dobrym przygotowaniu merytorycznym Doktorantki do podjęcia tematyki badawczej. Proporcje objętościowe poszczególnych części dysertacji należy uznać za prawidłowe.

Należy podkreślić, że przedstawiony dorobek naukowy Doktorantki, oprócz opisanych powyżej prac włączonych do rozprawy doktorskiej obejmuje ponadto 8 publikacji naukowych nie włączonych do rozprawy doktorskiej, których sumaryczny IF=32,636, a liczba punktów wg listy MNiSW wynosi 850 pkt. Dodatkowo, lek. dent. Sara Zięba jest współautorem 10 polskich i 2 zagranicznych streszczeń zjazdowych. Podsumowując, biorąc pod uwagę etap rozwoju naukowego Doktorantki, jest to znaczący dorobek naukowy.

## **2. Ocena części literaturowej**

We wstępie do pracy Autorka charakteryzuje szkodliwe działanie nikotyny na organizm, wskazując przy tym na konkretne związki chemiczne, które uważane są kancerogenne oraz omawia choroby związane z paleniem tytoniu. Zwraca przy tym uwagę, że negatywne skutki tradycyjnego palenia papierosów stały się załącznikiem rozwoju alternatywnych źródeł dostarczania nikotyny do organizmu. W grupie tej znalazły się elektroniczne systemy dozowania nikotyny, tj. e-papierosy i produkty heat-non-burn. Doktorantka podkreśla przy tym, że produkty te generalnie uważane są za mniej szkodliwe, a przy tym powszechnie dostępne, w tym dla młodych palaczy. Zaznacza także, że to głównie młode osoby dorosłe są głównym odbiorcą tego typu produktów. Następnie szczegółowo charakteryzuje związki chemiczne uwalniane przy korzystaniu z obu elektronicznych systemów palenia oraz wymienia choroby ogólnoustrojowe związane z ich stosowaniem. Nadmienia, że oprócz przeprowadzonych do tej pory badań dotyczących wpływu składników e-papierosów na zdrowie ludzi, realizowano prace obejmujące ocenę wpływu składu materiałów, z jakich wykonane są składowe e-papierosa oraz ich potencjalne konsekwencje zdrowotne. W dalszej części wstępu, lek. Sara Zięba wskazuje, że niezbędne są szeroko zakrojone badania mające na celu ocenę wpływu elektronicznych źródeł nikotyny na zdrowie ich użytkowników. Dotyczy to także obszaru jamy ustnej, w tym w szczególności składu chemicznego śliny, mającego istotny wpływ na jej właściwości i funkcje dla organizmu.

Oceniając wstęp na podstawie przeglądu piśmiennictwa uważam, że jego zakres jest logiczny i uzasadniany podjętą tematyką badawczą. Przedstawiona analiza literaturowa dowodzi dobrego przygotowania teoretycznego Doktorantki do zrealizowania założonych prac badawczych i posłużyła Autorce do sformułowania celów oraz zakresu badawczego zrealizowanych prac oryginalnych.

### 3. Ocena merytorycznej części rozprawy

W tej części dysertacji, Doktorantka w sposób skrótowy przedstawia krótkie wprowadzenie teoretyczne do opublikowanych prac oryginalnych, określa cele realizowane w każdej z nich, a także charakteryzuje materiały i metody badań, przedstawia krótką dyskusję uzyskanych wyników badań oraz podsumowuje pracę i formułuje wnioski. Pierwsza publikacja zatytułowana jest „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” (opublikowana w *Medical Science Monitor*), druga nosi tytuł “Comparison of smoking traditional, heat not burn and electronic cigarettes on salivary cytokine, chemokine and growth factor profile in healthy young adults - pilot study” (opublikowana w *Frontiers in Physiology*). Badania przedstawione w każdej pracy oryginalnej były przeprowadzone po wcześniejszym uzyskaniu zgody Komisji Bioetycznej Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku.

W obu publikacjach badaniom poddano ślinę niestymulowaną i stymulowaną pobraną od pacjentów-palaczy podzielonych na 3 grupy badawcze: palący papierosy tradycyjne, e-papierosy oraz użytkownicy systemów do podgrzewania nikotyny. Próbę kontrolną stanowili pacjenci niepalący. W każdej z czterech wymienionych grup badawczych przebadano po 25 osób. Należy tutaj podkreślić innowacyjną wartość naukową pracy polegającą na zastosowaniu śliny jako materiału diagnostycznego. Wiązą się z tym liczne korzyści, bowiem jest to łatwo dostępny płyn biologiczny, pobierany w sposób nieinwazyjny z zastosowaniem ogólnie przyjętych norm, bez konieczności angażowania wyspecjalizowanego personelu medycznego, jak to ma miejsce w przypadku pozyskiwania krwi.

Celem pierwszej pracy była ocena stężenia wybranych sfingolipidów oraz produktów peroksydacji lipidów, których zawartość w ślinie jest istotna z punktu widzenia kontroli chorób przyzębia oraz schorzeń ogólnoustrojowych, tj. zespołu Sjögrena, mukowiscydozy czy choroby Alzheimera. Badania składu śliny przeprowadzono za pomocą zaawansowanych technik pomiarowych, w tym z wykorzystaniem ultrawysokosprawnej chromatografii cieczowej i tandemowej spektrometrii. Zakres badań obejmował, dla wyselekcjonowanych odpowiednio próbek biologicznych śliny, pomiar stężenia sfinozyny (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). Opracowane statystycznie wyniki zestawiono w postaci dobrze przygotowanych wykresów i 1 tabeli. Z przeprowadzonych badań wynika, że stężenia sfingolipidów oznaczanych w ślinie, w większości przypadków, było niższe w ślinie

palaczy w porównaniu do próby kontrolnej. Z kolei wzrost stężenia produktów peroksydacji lipidów w ślinie wskazuje na zaburzenie równowagi redoks w gruczołach ślinowych palaczy i nasiloną peroksydację lipidów ślinowych. Zanoowano przy tym braku wpływu sposobu dostarczania nikotyny na wartość oznaczanych parametrów. Omówiono także możliwe skutki niepożądane związane z nieprawidłowym składem śliny oraz ich wpływ na choroby ogólnoustrojowe. Doktorantka kończy pracę konkluzją, że zmiany w stężeniu sfingolipidów w ślinie palaczy w porównaniu z grupą kontrolną są bezpośrednim odzwierciedleniem trwającej patologii w obrębie gruczołów ślinowych, co według recenzenta jest utylitarnym wnioskiem zrealizowanej pracy, mającej istotne znaczenie z klinicznego punktu widzenia.

W kolejnym etapie prac, Doktorantka na podstawie przeglądu dostępnych danych literaturowych zwraca uwagę, że długotrwałe palenie tradycyjnych papierosów prowadzi do uwalniania mediatorów stanu zapalnego i cytokin, co wiąże się z rozwojem chorób jamy ustnej, w tym stanów przedrakowych, raków i chorób przyzębia. Ponadto, są doniesienia o pozytywnym wpływie nikotyny z dodatkiem smaku mentolowego na lokalny układ immunologiczny jamy ustnej. Bazując na tych doniesieniach, jako za cel drugiej pracy oryginalnej, Autorka obiera ocenę wpływu palenia papierosów tradycyjnych oraz stosowania elektronicznych systemów dozowania nikotyny na zawartość cytokin, chemokin i czynników wzrostu w ślinie. Podobnie, jak w poprzedniej pracy, do badań zakwalifikowała 4 grupy pacjentów, 3 grupy palaczy: papierosów tradycyjnych, papierosów elektronicznych o smaku mentolowym oraz podgrzewanych wyrobów tytoniowych o smaku mentolowym. Grupę kontrolną stanowiły osoby niepalące. Uzyskane wyniki badań wskazują, że elektroniczne urządzenia dostarczające nikotynę z dodatkiem mentolu hamują lokalną odpowiedź immunologiczną. Ponadto, palenie tradycyjnych papierosów nieznacznie nasila ślinową odpowiedź zapalną w porównaniu do osób niepalących.

Ostatnią część rozprawy doktorskiej stanowi publikacja przeglądowa dotycząca wpływu palenia tytoniu na ślinę. Z analizy literatury wynika, że u nałogowych palaczy wykazano zmniejszoną aktywność enzymów antyoksydacyjnych, zmniejszone stężenie nieenzymatycznych przeciwutleniaczy oraz niższe wartości całkowitej zdolności antyoksydacyjnej i wyższe wartości całkowitego statusu oksydacyjnego w porównaniu do osób niepalących. W konsekwencji może to prowadzić do postępującej choroby przyzębia oraz powstania zmian nowotworowych w jamie ustnej.

Pewnym mankamentem rozprawy doktorskiej jest brak zdefiniowanego celu ogólnego pracy i zakresu badań przewidzianych do realizacji, a także ogólnego podsumowania pracy. Trudno wskazywać na niedociągnięcia w przedstawionych do oceny pracach, opublikowanych

w wysoko punktowanych czasopismach, jednak recenzent pozwoli sobie na drobne uwagi dyskusyjne. W jednej z prac przebadano produkty o smaku mentolowym, kierując się doniesieniami literaturowymi o ich immunomodulującym działaniu. Proszę o bliższe wyjaśnienie, czy dotyczy to miejscowego działania i na czym polega ten proces. W części badawczej pracy dokonano dogłębnej analizy składu chemicznego śliny. Czy Doktorantka przeprowadziła także badania właściwości fizykochemicznych śliny, np. pH? Czy są dostępne dane innych badaczy na ten temat? Jak zdaniem Doktorantki poszczególne źródła dostarczania nikotyny do organizmu mogą wpływać na powstawanie próchnicy? Proszę o wskazanie dalszych potrzeb badawczych w tym zakresie.

Strona redakcyjna pracy nie budzi większych zastrzeżeń. W pracy natknąć się można na drobne błędy językowe i stylistyczne. Podkreślić jednak należy, że liczba tego typu potknięć jest niewielka i nie wpływa w najmniejszym stopniu na ocenę pracy. Graficzna strona wykresów w publikacjach została opracowana z wymagającą podkreślenia starannością edytorską. Na pochwałę zasługuje przeprowadzenie kompleksowej obróbki statystycznej otrzymanych wyników badań w obu pracach eksperymentalnych.

#### **4. Podsumowanie**

W podsumowaniu stwierdzam, że przedstawiona mi do recenzji praca doktorska lek. dent. Sary Zięby pod tytułem „Zmiana składu śliny palaczy papierosów tradycyjnych, elektronicznych oraz heat-not-burn products” jest dobrze zaplanowana, udokumentowana licznymi badaniami biochemicznymi i posiada aspekt praktyczny. Na podstawie analizy rozprawy doktorskiej stwierdzam, że zawiera ona wartościowe wyniki poznawcze wnoszące istotny wkład w rozwój nauk medycznych. Ocenianą pracę cechuje oryginalna tematyka badań i zastosowanie autorskiego programu badawczego wykorzystującego interdyscyplinarne metody badawcze. Praca wpisuje się w niszę badawczą, poruszającą aktualne trendy dostarczania nikotyny do organizmu, szczególnie wśród młodych osób.

Doktorantka w opiniowanej rozprawie wykazała się dobrą orientacją w literaturze dotyczącej tematyki będącej przedmiotem Jej zainteresowania, którą wykorzystwała w przeglądzie literatury i dyskusji. Autorka pracy doskonale opanowała warsztat naukowy, opracowała precyzyjną metodykę badawczą i przyjęła wystarczająco szeroki, spójny zakres zagadnień rozpatrywanych w rozprawie. W rozprawie dowiodła umiejętności samodzielnego rozwiązania problemu naukowego, uzyskała wartościowe i oryginalne wyniki badań o istotnym znaczeniu poznawczym i o walorach aplikacyjnych oraz opanowała umiejętności opracowania i prezentowania osiągniętych rezultatów badawczych.

Przedstawione w recenzji uwagi mają głównie charakter dyskusyjny i nie umniejszają w najmniejszym stopniu osiągnięć naukowych Doktorantki.

W związku z powyższym stwierdzam, że opiniowana praca doktorska spełnia wszelkie wymagania określone w art. 187 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U z 2023 r. poz. 742) i przedkładam wniosek do Senatu Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku o dopuszczenie lek. dent. Sary Zięby do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Jednocześnie, zważywszy na ponadprzeciętne walory poznawcze i użytkowe pracy, oryginalną tematykę rozwiązanego problemu naukowego oraz fakt opublikowania przez Doktorantki współautorskich prac związanych z tematyką rozprawy wnioskuję o wyróżnienie rozprawy doktorskiej.



dr hab. inż. Joanna Mystkowska, prof. PB

