



Wrocław, 06.09.2021 r.

Ocena osiągnięcia naukowego, aktywności naukowej oraz dokonań dydaktycznych i organizacyjnych dr n. med. Mariusza Cierecha adiunkta Katedry Protetyki Stomatologicznej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

1. Najważniejsze fakty z życiorysu zawodowego

Dr. n. med. Mariusz Cierech otrzymał dyplom lekarza dentysty na Warszawskim Uniwersytecie Medycznym w 2011 roku. Staż podyplomowy odbył w Szpitalu Klinicznym Dzieciątka Jezus w Centrum Leczenia Obrażeń. W latach 2012-2016 uczestniczył w studiach doktoranckich w Katedrze Protetyki Stomatologicznej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, w której następnie był asystentem, a później adiunktem. W 2016 roku uzyskał z wyróżnieniem stopień doktora nauk medycznych w zakresie stomatologii na podstawie pracy pt. „Znaczenie modyfikacji polimetakrylanu metylu (PMMA) nanocząstkami tlenku cynku dla formowania biofilmu grzybiczego”. W latach 2013-2017 był rezydentem Zakładu Protetyki Stomatologicznej Szpitala Klinicznego Dzieciątka Jezus. Tytuł specjalisty w dziedzinie protetyka stomatologiczna otrzymał w 2017 roku.

2. Ocena osiągnięcia naukowego

Osiągnięcie naukowe stanowi cykl czterech publikacji pt. „Zastosowanie nanocząstek w modyfikacji polimetakrylanu metylu (PMMA) jako nowego materiału w wykonawstwie uzupełnień protetycznych.” Łączna punktacja prac stanowiących podstawę osiągnięcia wynosi 8,358 Impact Factor oraz 180 pkt. MNiSW.

Habilitant w swoim autoreferacie słusznie przytacza, że zmiany demograficzne jakie mają miejsce we współczesnych społeczeństwach przyczyniają się do wydłużenia średniej długości życia, co skutkuje wzrostem liczby pacjentów wymagających rehabilitacji protetycznej. Wraz ze starzejącym się społeczeństwem liczba pacjentów bezzębnych lub z rozległymi brakami zębowymi stale rośnie. Dlatego zwiększa się również zapotrzebowanie na dentystyczne ruchome protezy częściowe i całkowite. Płyta protezy wykonana z polimetakrylanu metylu (PMMA) stwarza w jamie ustnej warunki predysponujące do powstawania stanów zapalnych błony śluzowej, często powikłanych zakażeniem grzybiczym, które są uciążliwym problemem zdrowotnym u pacjentów użytkujących protezy ruchome. Z tego powodu Kandydat rozpoczął badania nad właściwościami materiału PMMA zmodyfikowanego za pomocą nanocząstek (NC) tlenku cynku (ZnO) lub ditlenku tytanu (TiO₂), który mógłby być potencjalnym rozwiązaniem tego powszechnego problemu.

Habilitant podaje, że przedstawione badania zostały przeprowadzone przy współpracy z Laboratorium Nanostruktur Instytutu Wysokich Ciśnień Polskiej Akademii Nauk, będącym

akredytowaną jednostką badawczą o numerze certyfikatu AB 1503, które funkcjonuje zgodnie z normą PN-EN ISO/IEC 17025:2018-02.

Pierwsza publikacja: Cierech M, Osica I, Kolenda A, Wojnarowicz J, Szmigiel D, Łojkowski W, Kurzydłowski K, Ariga K, Mierzwińska-Nastalska E. Mechanical and physicochemical properties of newly formed ZnO-PMMA nanocomposites for denture bases. *Nanomaterials* 2018, 8, 5, 305, posiada 4,034 Impact Factor oraz 70 punktów MNiSW.

Celem pracy była ocena wybranych właściwości materiału PMMA z dodatkiem nanocząstek ZnO dotyczących chropowatości, kąta zwilżania, nasiąkliwości oraz mikrotwardości, które mogą mieć wpływ na proces odkładania biofilmu grzybiczego na powierzchni badanego materiału. Grupę badaną stanowiły nanokompozyty o zawartości wagowej NC ZnO odpowiednio 2,5%, 5% oraz 7,5%. Grupę kontrolną stanowiło czyste tworzywo PMMA.

W badaniu chropowatości nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą kontrolną ($3,99 \mu\text{m}$ SD = 1,25) a poszczególnymi nanokompozytami: 2,5% ($3,70 \mu\text{m}$ SD = 0,75); 5% ($3,46 \mu\text{m}$ SD = 0,91); 7,5% ($3,80 \mu\text{m}$ SD = 0,93).

Kąt zwilżania dla grupy kontrolnej wynosił 98,23 (SD = 7,85). Wyniki dla 2,5%, 5% i 7,5% nanokompozytów wynosiły odpowiednio 86,67 (SD = 5,97); 86,36 (SD = 5,42) oraz 80,97 (SD = 6,03). Dla każdej z badanych grup zaobserwowano istotny statystycznie spadek wartości kąta zwilżania w porównaniu do grupy kontrolnej. W przypadku 7,5% nanokompozytu wynosił on 17,58%, co pokazuje wzrost właściwości hydrofilnych tworzywa po modyfikacji NC ZnO.

W przeprowadzonych badaniach po 3 tygodniach inkubacji nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w nasiąkliwości pomiędzy 2,5% i 5% nanokompozytem a grupą kontrolną, zaobserwowano natomiast 10% spadek nasiąkliwości dla 7,5% nanokompozytu w porównaniu do czystego PMMA. Wszystkie wyniki zawierały się w zakresie 1,82-2,03%, co spełnia wymagania opisane w normie ISO 20795-1:2013 stawianym płytom protez stomatologicznych.

W przedstawionych badaniach zaobserwowano wzrost mikrotwardości dla 7,5% nanokompozytu o 5,92% w porównaniu do grupy kontrolnej, co jest zgodne z rozważaniami teoretycznymi zakładającymi wzrost twardości tworzywa wraz ze zwiększającą się zawartością nieorganicznego wypełniacza.

Autor podkreśla, że dodanie nanocząstek do PMMA nie pogorszyło w sposób istotny żadnego z badanych parametrów.

Druga publikacja: Cierech M, Wojnarowicz J, Kolenda A, Krawczyk-Balska A, Prochwicz E, Woźniak B, Łojkowski W, Mierzwińska-Nastalska E. Zinc oxide nanoparticles cytotoxicity and release from newly formed PMMA-ZnO nanocomposites designed for denture bases. *Nanomaterials* 2019, 9, 9, 1318, posiada 4,324 Impact Factor oraz 70 punktów MNiSW.

Celem pracy była ocena poziomu uwalniania tlenku cynku z mieszaniny PMMA-ZnO (2,5%; 5% oraz 7,5%), jak również z warstwy nanocząstek napylnych przy pomocy ultradźwięków na czysty polimetakrylan metylu. Zbadano wpływ uzyskanych stężeń nanocząstek na cytotoksyczność względem ludzkiej linii komórkowej HeLa.

W badaniu uwalniania nanocząstek wykorzystano metodę atomowej spektrometrii emisyjnej ze wzbudzeniem w plazmie indukowanej – ICP-OES (Inductively Coupled Plasma

Optical Emission Spectrometry). Badanie to wykorzystano do jakościowego i ilościowego oznaczenia ZnO po 6 dniowej inkubacji próbek w środowisku wody destylowanej. Wyniki dla poszczególnych nanokompozytów wynosiły odpowiednio 2,281 mg/L, 2,143 mg/L, oraz 3,512 mg/L dla 2,5%, 5% oraz 7,5% modyfikacji PMMA. W przypadku warstwy nanocząstek napyłonej na czysty PMMA uzyskano wynik na poziomie 4,878 mg/L. Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic dla 2,5% oraz 5% nanokompozytu ($p > 0.05$), których poziom uwalniania wynosił w granicach 2,2 mg/L. Zaobserwowano natomiast znaczący wzrost poziomu uwalniania ZnO w przypadku 7,5% nanokompozytu oraz napyłonej warstwy na czysty PMMA.

Badanie cytotoksyczności było wykonane dla roztworów o stężeniach NC ZnO odpowiednio 0, 1, 6, 10, 20, 30, 50 i 100 mg/L. Żywotność ludzkiej linii komórkowej HeLa była oceniana metodą redukcji soli tetrazolowej 3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium bromide (MTT). Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w żywotności komórek traktowanych 1, 6, 10, 20 mg/L ZnO NC po 24h inkubacji ($p > 0.01$). Żywotność komórek przy wyższych stężeniach różniła się statystycznie w porównaniu do grupy kontrolnej ($p < 0.01$) i wynosiła odpowiednio 61,43% ($\pm 5,09$), 54,87% ($\pm 3,48$), i 39,60% ($\pm 3,91$) dla stężeń NC ZnO 30, 50, i 100 mg/L. Równocześnie z badaniem MTT została przeprowadzona obserwacja mikroskopowa, która miała za zadanie weryfikację otrzymanych wyników. Wykazała ona brak uchwytynych różnic morfologicznych pomiędzy grupą kontrolną a komórkami wystawionymi na działanie roztworów ZnO NC o stężeniach 1, 6, 10, 20 i 30 mg/L. Zmiany morfologiczne świadczące o degeneracji komórek zaobserwowano przy wyższych stężeniach roztworów tj. 50 i 100 mg/L.

Porównując uzyskane wyniki badań można stwierdzić, iż najwyższe uzyskane ze wszystkich prób uwalniania stężenie ZnO (5,649 mg/mL) jest ponad 3 krotnie niższe, niż uzyskany próg przy którym nie jest obserwowany efekt cytotoksyczny (20 mg/L). Wskazuje to na możliwość bezpiecznego użycia badanych materiałów dla zastosowań stomatologicznych. Przedstawione wyniki, w połączeniu z wcześniejszymi badaniami autora autoreferatu, o zmniejszeniu akumulacji biofilmu grzybiczego na powierzchni nanokompozytów wskazują, iż uwolniony tlenek cynku może wywołać efekt przeciugrzybiczy bez negatywnego cytotoksycznego działania na komórki gospodarza.

Trzecia publikacja: Cierech M, Szerszeń M, Wojnarowicz J, Łojkowski W, Kostrzewa-Janicka J, Mierzwińska-Nastalska E. Colorimetric study of zinc oxide poly(methyl metacrylate) nanocomposite – new biomaterial for denture bases. *Prosthodontics* 2020, 70, 4, 335-351, posiada 20 punktów MNiSW.

Celem pracy było określenie w jaki sposób inkorporacja tlenku cynku zmienia właściwości kolorystyczne PMMA i jaka jest trwałość uzyskanego koloru po poddaniu tworzywa działaniu czynników barwiących. Grupa badana składała się z 2,5%, 5% oraz 7,5 % nanokompozytów PMMA – ZnO, grupa kontrolna to polimeryzowane termicznie tworzywo akrylowe Superacryl Plus (Spofa Dental, Jicin, Czech Republic). Czynniki barwiącymi użytymi w badaniu były kawa (CO) oraz czerwone wino (RW), kontrolę stanowiła woda destylowana (DW). Próbkę były poddane badaniu kolorymetrycznemu z wykorzystaniem cyfrowego kolorymetru i zapisywane

w przestrzeni barw Red/Green/Blue (RGB). Uzyskane w ten sposób wartości zostały opracowane przy pomocy statystyki opisowej (średnia, SD), a następnie obliczono różnice w otrzymanych kolorach pomiędzy grupami wykorzystując parametr ΔE . Wartość ΔE to euklidesowa odległość pomiędzy dwoma kolorami w przestrzeni barw, o ile oba kolory zostały opisane w tej samej przestrzeni i jest wyrażana w formie liczby.

W przeprowadzonym badaniu wszystkie przygotowane próbki, niezależnie od grupy, wykazywały największą składową koloru czerwonego w postaci najwyższych wartości parametru R oraz najmniejsze składowe parametru B – odpowiadającego za kolor niebieski. Zmiana koloru dla PMMA i poszczególnych nanokompozytów wzrastała adekwatnie do zawartości nanocząstek. Zmiana polegała na stopniowym zbieleniu materiału wraz ze wzrostem wagowej zawartości NC ZnO, co jest widoczne w zmniejszonej dyskrepancji pomiędzy poszczególnymi składowymi RGB oraz w ich wyższych poziomach zbliżających się do maksymalnej wartości 255.255.255. Najmniejsze wartości ΔE RGB zauważono dla grup kontrolnych (próbki zanurzone w DW) i były one uzależnione od procentowej zawartości nanocząstek ZnO. W roztworze kawy zmiany w grupie kontrolnej, PMMA-ZnO NC2,5% i PMMA-ZnO NC5% były porównywalne i oscylowały w zakresie 3,19 - 4,12. W przypadku PMMA-ZnO NC7,5% współczynnik ΔE RGB był ponad 6-krotnie wyższy. W czerwonym winie już po 48h dla wszystkich grup różnica koloru była bardzo duża, zmiana była na podobnym poziomie dla PMMA i PMMA-ZnO NC2,5% i proporcjonalnie wzrastała dla PMMA-ZnO NC5% i PMMA-ZnO NC7,5%.

We wnioskach pracy stwierdzono, że modyfikacja PMMA nanocząstkami ZnO jest akceptowalna pod względem estetycznym. Niewielkie zbielenie materiału (szczególnie dla 2,5% i 5% nanokompozytu) musi być jednak przedyskutowane z pacjentem przed potencjalnym zastosowaniem klinicznym. Ze względu na mniejszą stabilność kolorystyczną materiału, zastosowanie 7,5% nanokompozytu musi być skonfrontowane z ewentualnymi zyskami wynikającymi z pozytywnego działania mikrobiologicznego.

Czwarta publikacja: Cierech M, Wojnarowicz J, Kolenda A, Łojkowski W, Mierzwińska-Nastalska E, Zawadzki P. Characteristics of titanium nano-oxide (IV) as potent polymethyl metacrylate modifier. *Prosthodontics* 2017, 67, 1, 4-17, posiada 20 punktów MNiSW.

Celem pracy była charakterystyka komercyjnych nanocząstek ditlenku tytanu (TiO₂) przed potencjalnym zastosowaniem w modyfikacji PMMA, jako alternatywnego materiału na płyty protez stomatologicznych.

Materiałem do badań były nanocząstki TiO₂ (Nr partii: SHY-179, Promethean Particles Ltd, United Kingdom). Średnią wielkość oraz rozkład wielkości krystalitów określono na podstawie badania proszkowej dyfrakcji rentgenowskiej (X-ray powder diffraction – XRD). Gęstość nanocząstek została określona metodą piknometrii helowej, a powierzchnia właściwa za pomocą liniowej formy równania izotermii BET (Brunauer–Emmett–Teller). Średnią wielkość cząstek wyznaczono także poprzez przeliczenie wyników powierzchni właściwej oraz gęstości. Morfologia nanocząstek została przedstawiona na podstawie obrazów ze skaningowego mikroskopu elektronowego (SEM).

Reprezentatywne obrazy SEM pokazują cząstki TiO₂ o kształcie sferycznym i jednorodnym. Średnia wielkość cząstek, oszacowana na podstawie badania wynosi około 20-30 nm. Struktury wielkości 20-30 nm są prawdopodobnie aglomeratami, które składają się z mniejszych cząstek o wielkości około 5-10 nm. Badania XRD próbek nie wykazały obecności obcych faz w próbce TiO₂, a wszystkie piki dyfrakcyjne zostały przypisane wyłącznie fazie anatazu TiO₂. Średni rozmiar nanocząstek TiO₂ wyliczony w oparciu o wyniki powierzchni właściwej i gęstości wynosił 9 nm. Średni rozmiar krystalitów wyliczony na podstawie badań XRD przy użyciu równania Sherrera wynosił 5 nm. Gęstość teoretyczna mikroproszku anatazu TiO₂ wynosi 3,79 g/cm³. Gęstość otrzymanej w badaniach własnych próbki TiO₂ wynosiła 3,16 g/cm³, i jest niższa o około 16,7 % od wartości teoretycznej. Powierzchnia właściwa nanocząstek TiO₂ wynosiła 215 m²/g.

Właściwości scharakteryzowanych w badaniu nanocząstek TiO₂ dają podstawę sądzić, że po ewentualnej inkorporacji do polimetakrylanu metylu będą one spełniać funkcje przeciwgrzybicze. Możliwe kliniczne wykorzystanie tak wytworzonego nanokompozytu wymaga jednak dalszych badań. Uzasadnione zatem jest wykorzystanie w/w nanocząstek jako modyfikatora PMMA w dalszych badaniach mikrobiologicznych, mechanicznych, cytotoksycznych i trybologicznych.

Uważam, że zaprezentowany przez Habilitanta cykl czterech oryginalnych prac badawczych jest powiązany tematycznie oraz posiada wysoką wartość naukową. Należy podkreślić, że w niedalekiej przyszłości opisana technologia może zostać wprowadzona do codziennej praktyki lekarskiej i zwiększyć bezpieczeństwo oraz komfort użytkowania dentystycznych ruchomych protez płytowych wykonanych z PMMA.

3. Ocena pozostałej aktywności naukowej oraz aktywności dydaktycznej i organizacyjnej

Dorobek naukowy Kandydata jako autora lub współautora zgodnie z analizą bibliometryczną przeprowadzoną przez Bibliotekę Główną Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego w dniu 15 grudnia 2020 r. obejmuje:

I. 11 oryginalnych pełnotekstowych prac naukowych:

- w tym 5 przed doktoratem (76 pkt MNiSW) i 6 po doktoracie (251 pkt MNiSW),
- w tym 2 prace przed doktoratem posiadające Impact Factor (łącznie IF 4,563) oraz 3 po doktoracie (łącznie IF 11,784).

II. 2 opisy przypadków (w tym 1 przed doktoratem – 13 pkt MNiSW oraz 1 po doktoracie – 6 pkt MNiSW).

III. 7 prac poglądowych (w tym 6 przed doktoratem – 27 pkt MNiSW oraz 1 po doktoracie – 20 pkt MNiSW).

IV. 2 rozdziały w podręcznikach krajowych „Removable prosthodontics – overdenture” oraz “Denture stomatitis, corrosion of biomaterials and allergies” w podręczniku „Fundamentals of prosthodontics”.

Sumaryczny dorobek bibliometryczny Habilitanta na dzień 15 grudnia 2020 roku wynosi:

Łączny Impact Factor publikacji: 16,347,
Łączna liczba punktów MNiSW: 393 pkt,
Liczba cytowań z bazy Scopus: 91 (z wyłączeniem autocytowań 75),
Wskaźnik Hirscha: 4 (wg bazy Scopus).

Główne kierunki pozostałych badań Kandydata dotyczą następującej tematyki:

1. Rola polimetakrylanu metylu (PMMA), stosowanego w wykonawstwie protez stomatologicznych, w indukowaniu stomatopatii protetycznych i sposoby zmiany jego właściwości w celu utrudnienia adhezji drobnoustrojów chorobotwórczych.
2. Rehabilitacja protetyczna pacjentów młodocianych z zaburzeniami rozwojowymi oraz nabytymi w obrębie części twarzowej czaszki.
3. Procedura cementowania uzupełnień pośrednich i jej wpływ na długoczasowy sukces leczenia protetycznego.

W obszarach tych Habilitant wykazuje się aktywnością publikacyjną, którą opisuje dokładnie w Autoreferacie.

Kandydat współpracuje z jednym ośrodkiem zagranicznym: World Premier International Center for Materials Nanoarchitectonics (WPI-MANA), National Institute for Materials Science (NIMS), 1-1 Namiki, Tsukuba, Japan oraz sześcioma ośrodkami polskimi: Laboratorium Nanostruktur, Instytut Wysokich Ciśnień, Polska Akademia Nauk w Warszawie; Centrum Mikrosystemów i Nanotechnologii Elektronicznych MINTE, Instytut Technologii Elektronowej w Warszawie; Wydział Inżynierii Materiałowej, Politechnika Warszawska; Zakład Genetyki Bakterii, Instytut Mikrobiologii, Uniwersytet Warszawski; Zakład Mikrobiologii Lekarskiej, Warszawski Uniwersytet Medyczny oraz Zakład Mikrobiologii Stosowanej, Centrum Badań Biologiczno-Chemicznych, Wydział Biologii, Uniwersytet Warszawski.

Dr n. med. Mariusz Cierech był kierownikiem dwóch projektów badawczych krajowych dla młodych naukowców pt. „Analiza porównawcza właściwości tworzyw akrylowych mających wpływ na odkładanie płytki protez oraz rozwój stomatopatii protetycznych powikłanych infekcją grzybiczą” w latach 2014/2015 oraz „Znaczenie modyfikacji powierzchni tworzywa akrylowego dla formowania biofilmu bakteryjno – grzybiczego” w latach 2015/2016.

Habilitant od 2012 roku prowadzi zajęcia ze studentami III, IV oraz V roku kierunku lekarsko-stomatologicznego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, z zakresu protetyki stomatologicznej w języku polskim i angielskim. Prowadzi zajęcia oraz przygotowuje wykłady dla studentów English Dentistry Division z zakresu leczenia protetycznego pacjentów z wykorzystaniem uzupełnień ruchomych. Jest zaangażowany w koordynację pracy dydaktycznej w Katedrze Protetyki Stomatologicznej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego wchodząc w skład zespołu dydaktycznego.

Kandydat otrzymał następujące nagrody:

1. Nagroda Naczelnej Izby Lekarskiej za złożenie Lekarsko-Dentystycznego Egzaminu Końcowego w 2013 roku z najlepszym wynikiem w Polsce.
2. Nagroda naukowa JM Rektora indywidualna trzeciego stopnia za współautorstwo pracy „*Significance of polymethylmethacrylate (PMMA) modification by zinc oxide nanoparticles for fungal biofilm formation*” w 2017 roku.

3. Nagroda specjalna zespołowa JM Rektora za znaczące osiągnięcia naukowe w 2020 roku.

Dr n. med. Mariusz Cierech prezentował wyniki swoich badań na ośmiu naukowych konferencjach krajowych i jednej naukowej konferencji zagranicznej.

Habilitant był przedstawicielem doktorantów w Radzie Wydziału Lekarsko – Dentystycznego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego w latach 2014-2016 oraz członkiem i przedstawicielem Wydziału Lekarsko – Dentystycznego w Radzie Bibliotecznej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego w latach 2016-2020.

Aktualnie jest członkiem Sekcji Protetyki Polskiego Towarzystwa Stomatologicznego oraz jest promotorem pomocniczym przewodu doktorskiego lek. dent. Anastazji Skąpskiej pod tytułem „Analiza porównawcza wybranych właściwości wstępnie ogrzanego materiału złożonego i dualnych materiałów kompozytowych stosowanych w procedurze adhezyjnego cementowania”.

Pozostała aktywność naukowa oraz aktywność dydaktyczna i organizacyjna świadczą o systematycznej pracy i zaangażowaniu dr n. med. Mariusza Cierecha, w związku z czym oceniam je pozytywnie.

4. Wniosek końcowy

Uważam, że dotychczasowy dorobek naukowy, dydaktyczny i organizacyjny Kandydata jest wystarczający do nadania stopnia doktora habilitowanego. Zwłaszcza przedstawione osiągnięcie naukowe ma wymierny aspekt praktyczny i może w przyszłości zaowocować wdrożeniem oraz stanowi znaczny wkład w rozwój stomatologii. W związku z tym na podstawie art. 219 ust. 1 ustawy Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce z dnia 20 lipca 2018 roku, wnioskuję do Wysockiej Rady Dyscypliny Nauk Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego o dopuszczenie dr n. med. Mariusza Cierecha do dalszych etapów postępowania habilitacyjnego.

Prof. dr hab. n. med. Mieszko Więckiewicz

