Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego
w Poznaniu
Katedra Geriatrii i Gerontologii
Kierownik: dr hab. n. med. Mariola Pawlaczyk

ul. Święcickiego 6, 60-781 Poznań, Collegium Anatomicum
tel/fax.061 8546573, e-mail: geriatria@ump.edu.pl

Poznań, 20 października 2014.

Ocena osiągnięć naukowych oraz działalności naukowej dr n. med. Małgorzaty Knaś, przygotowana dla potrzeb postępowania habilitacyjnego.

1. Ocena cyklu prac włączonych do postępowania habilitacyjnego.

Cykl prac składający się na szczególne osiągnięcia naukowe dr n. med. Małgorzaty Knaś obejmuje 5 publikacji poświęconych zmianom biochemicznym zachodzącym w ślinie u chorych na twardzinę układową. Udział Kandydatki w tych pracach wynosił od 50 do 80%, w czterech z nich jest pierwszym autorem a w jednej drugim.

Twardzina układowa jest rzadką jednostką, której występowanie w Polsce szacuje się ogółem na 10 000 chorych; nieuchronnie prowadzi do śmierci, a okres 10-letniego przeżycia obserwuje się u około 70% pacjentów. Ta przewlekła, autoimmunologiczna choroba tkanki łącznej o ciągle niewyjaśnionej etiopatogenezie, charakteryzuje się zaburzeniami immunologicznymi, uogólnionymi zmianami w mikrokrążeniu oraz postępującym włóknieniem skóry i narządów wewnętrznych. Proces włóknienia zachodzi także w gruczołach ślinowych i wyprzedza zmiany skórne. W dostępnym piśmiennictwie znaleźć można pojedyncze doniesienia na temat dysfunkcji gruczołów ślinowych w przebiegu twardziny układowej. Temat badawczy jest więc aktualny i nowatorski.

Pierwsza w porządku chronologicznym praca (Knaś M., Karaszewska K., Karaszewski J. Enzymy śliny. Magazyn Stomatol 2006;6:26-28. punktacja MNiSzW 1,00) jest polską pracą poglądową omawiającą podział i funkcje enzymów w ślinie mieszanej oraz ich rolę w prawidłowym funkcjonowaniu błon śluzowych. Szczegółowo scharakteryzowano peroksydazę, lipazę, fosfatazy kwaśną i zasadową, glikozydazy, egzoglikozydazy lizosomalne, alfa-amylazę, lizozym, beta-galaktozydazę, beta-glukuronidazę, alfa-fukozydazę, N-acetylo-beta-heksozoaminidazę, peptydazy i proteazy oraz anhydrazę węglanową. Podkreślono fakt, iż wyższa aktywność enzymatyczna glikozydaz w chorobach

przyzębia jest konsekwencją procesów immunologicznych zachodzących w tkankach a analiza składu enzymatycznego śliny ma wartość prognostyczną w stanach patologicznych jamy ustnej. Ocenę wybranych enzymów lizosomalnych w ślinie chorych na twardzinę układową w porównaniu z grupą kontrolną, przedstawiono w polskiej pracy oryginalnej (Knaś M., Zalewska A., Daniszewska I., Waszkiel D. Wybrane enzymy śliny w przebiegu twardziny układowej. Dent Med Prob. 2014;51:1-7. punktacja MNiSzW 5). W ślinie całkowitej, niestymulowanej i stymulowanej, oznaczono metodą cynchoninową aktywności specyficznej N-acetylo-beta-D-heksozoaminidazy (HEX), jej izoenzymów A i B (I{HEX-A i HEX-B), beta-glukuronidazy (GLU) oraz wydzielanie minutowe białka całkowitego, a także pH i pojemność buforową, Wykazano, że intensywność próchnicy w całej populacji chorych na twardzinę układową była istotnie wyższa niż w grupie referencyjnej. Wydzielanie śliny niestymulowanej było istotnie niższe u chorych w porównaniu do grupy osób zdrowych, zaś wydzielanie śliny stymulowanej nie różniło się istotnie między badanymi grupami. Pojemność buforowa śliny niestymulowanej i stymulowanej w grupie chorych na twardzinę była istotnie niższa w porównaniu do grupy referencyjnej. Aktywności specyficzne HEX, HEX-A, HEX-B i GLU były istotnie wyższe w ślinie niestymulowanej chorych w porównaniu do grupy referencyjnej. W ślinie stymulowanej chorych na twardzinę aktywność specyficzna GLU była istotnie wyższa niż u osób zdrowych, zaś aktywności HEX, HEX-A, HEX-B w ślinie stymulowanej były w obu grupach podobne. Wydzielanie minutowe białka w ślinie spoczynkowej było istotnie niższe u chorych, nie stwierdzono natomiast różnic w wydzielaniu minutowym białka w ślinie stymulowanej w obu grupach. Na podstawie uzyskanych badań stwierdzono, iż zwiększona aktywność analizowanych egzoglikozydaz lizosomalnych w ślinie niestymulowanej chorych, może odpowiadać za zmniejszenie objętości wydzielanej śliny i wydzielania minutowego białka całkowitego. Zwiększona aktywność specyficzna GLU w twardzinie układowej może być wskaźnikiem klinicznie bezobjawowego uszkodzenia gruczołów przyusznych.

W kolejnej pracy oryginalnej, anglojęzycznej (Knaś M., Zalewska A., Waszkiewicz N., Szulimowska J., Dzięcioł J., Sierakowski S., Waszkiel D. Salivary: flow and proteins of the innate and adaptive immunity in the limited and diffuse systemie sclerosis. J Oral Pathol Med. 2014;doi:10.1111jop.12166, IF 1,870.) przedstawiono nowatorskie badania funkcji gruczołów ślinowych i wydolności systemów obronnych śliny u chorych na twardzinę układową w zależności od jej typu (uogólniona i ograniczona). Materiałem badanym była ślina niestymulowana i stymulowana, w której oznaczono stężenie lizozymu, laktoferyny i sIgA, aktywność peroksydazy i stężenie białka całkowitego. Przeprowadzona analiza

wykazała, iż wydzielanie śliny stymulowanej przez chorych na twardzinę układową z uogólnionym włóknieniem było istotnie niższe niż u tych z postacią ograniczoną i grupą referencyjną. Wydzielanie minutowe białka w ślinie niestymulowanej było istotnie wyższe u osób zdrowych w porównaniu z chorymi i nie stwierdzono różnic zależnych od typu twardziny. Analiza zawartości laktoferyny, lizozymu, sIgA oraz oceny aktywności specyficznej peroksydazy w ślinie niestymulowanej i stymulowanej w badanych grupach dowiodła, że bez względu na typ, twardzina układowa upośledza funkcjonowanie systemów odpornościowych w jamie ustnej. Udowodniono także, że chorzy z odmianą ograniczoną twardziny zachowują pełną zdolność sekrecyjną gruczołów przyusznych, podczas gdy w odmianie ograniczonej funkcja ta jest upośledzona. W obu odmianach choroby stwierdzono upośledzenie funkcji sekrecyjnej i związanej z produkcją białka gruczołów podżuchwowych oraz osłabienie obrony antyoksydacyjnej gruczołów podżuchwowych. Te obserwacje prowadzą do cennych wskazówek dotyczących potrzeby suplementacji preparatami sztucznej śliny i preparatami wspomagającymi systemy antyoksydacyjne u chorych na twardzinę układową, przyczyniają się zatem do praktycznego, klinicznego zastosowania prac eksperymentalnych.

Druga praca poglądowa (Knaś M., Maciejczyk M., Waszkiel D. Zalewska A. Oxidative stress and salivary antioxidants. Dent Med. Prob. 2013;50;461-466, punktacja MNiSzW 5,00.) przedstawia rolę czynników środowiskowych w stresie oksydacyjnym oraz układ antyoksydacyjny śliny i stanowi teoretyczny wstęp do badań nad tym zagadnieniem u chorych na twardzinę układową. Niejednoznaczne dane literaturowe dotyczące wzrostu produktów oksydacji białek w ślinie chorych na twardzinę układową przy jednoczesnym udowodnionym wpływie stresu oksydacyjnego na rozwój powikłań w tej chorobie, stały się podstawą do przeprowadzenia badań, które opublikowano jako anglojęzyczną pracę oryginalną (Zalewska A., Knaś M., Gińdzieńska-Sieskiewicz E., Waszkiewicz N., Klimiuk A., Litwin K., Sierakowski S., Waszkiel D. Salivary antioxidants in patients with systemie sclerosis. J Oral Pathol Med. 2014;43:61-68. IF-1,870). W pracy oceniano wydzielanie śliny stymulowanej i niestymulowanej oraz aktywność peroksydazy ślinowej, stężenie dysmutazy ponadtlenkowej 1, stężenie kwasu moczowego i wartość całkowitej zdolności antyoksydacyjnej śliny oraz stężenie białka w ślinie u chorych na twardzinę układową w odniesieniu do grupy osób zdrowych. Na podstawie uzyskanych wyników wykazano istotną zależność pomiędzy czasem trwania choroby a wydzielaniem śliny u wszystkich badanych kobiet chorych na twardzinę układową oraz wskazano na istotną rolę stresu oksydacyjnego w patogenezie dysfunkcji gruczołów ślinowych. Dysfunkcja ta wyrażona

redukcją wydzielanej śliny niestymulowanej zależy od czasu trwania choroby. Stwierdzono też, że w początkowych stadiach twardziny układowej enzymy antyoksydacyjne gruczołów ślinowych radzą sobie ze zwalczaniem wolnych rodników, a z czasem trwania choroby wydolność systemów antyoksydacyjnych gruczołów ślinowych staje się niewystarczająca, co skutkuje istotnym zmniejszeniem wydzielania śliny stymulowanej i niestymulowanej.

Warto zwrócić uwagę na bardzo staranny dobór badanych grupy chorych na twardzinę układową we wszystkich pracach, wykonane u nich liczne badania diagnostyczne potwierdzające chorobę i wykluczające występowanie zespołu Sjögrena, co mogłoby wpływać na niejednoznaczna interpretację uzyskanych wyników. Dzięki temu, a także dzięki bardzo dobrej metodyce badań, uzyskane wyniki stanowią cenny wkład w rozumienie procesów patologicznych, prowadzących do zaburzeń funkcji gruczołów ślinowych w przebiegu twardziny układowej. Autorka ocenianego cyklu prac, z wykształcenia farmaceutka, doskonale orientuje się w problematyce klinicznej. Przygotowany przez Kandydatkę autoreferat udowadnia umiejętności kojarzenia zagadnień klinicznych z badaniami eksperymentalnymi, prawidłowego interpretowania uzyskiwanych wyników także w zakresie ich klinicznego wykorzystania. Autorka jest w pełni świadoma znaczenia praktycznego swoich poszukiwań i potrafi to wskazać. Wnioski kończące podsumowanie badań są trafne, mają oparcie w wynikach cyklu prac i odpowiadają założonym celom badawczym. W całym opisie znalazłam jeden drobny błąd merytoryczny, polegający na opisie badań laboratoryjnych jako badania klinicznego oraz jeden błąd literowy bez znaczenia merytorycznego.

Dr n. med. Małgorzata Knaś we wszystkich wymienionych badaniach miała wiodącą rolę i uzyskała zgodę współautorów na ich przedstawienie w swoim postępowaniu habilitacyjnym. Na cykl prac składają się publikacje o punktacji MNiSW wynoszącej 81 i IF 3,74.

2. Inne nurty badawcze podjęte przez dr n. med. Małgorzatę Knaś

Obok prac włączonych do cyklu postępowania habilitacyjnego Kandydatka jest współautorem prac poświęconych zmianom ilościowym i jakościowym w ślinie w przebiegu cukrzycy, reumatoidalnego zapalenia stawów, zapalenia przyzębia, u pacjentów zakażonych wirusem HIV. Przedmiotem badań były także zmiany enzymatyczne, ilościowe i jakościowe, w przebiegu różnych jednostek chorobowych, wynikające z zainteresowań naukowych dr n. med. Małgorzaty Knaś diagnostyką biochemiczną. W dorobku naukowym Kandydatki

znalazły się artykuły dotyczące badań nad nowymi metodami uwalniania witaminy E z glikozydowych pochodnych w przebiegu raka jelita grubego, zmian enzymatycznych w chorobach wątroby, stawu kolanowego, tarczycy, krtani czy zmian nowotworowych. Kandydatka jest też współautorem prac z dziedziny kosmetologii. Dorobek naukowy Kandydatki obejmuje 70 prac oryginalnych, z których 64 opublikowane zostały po uzyskania stopnia dr n. med., 23 prace poglądowe, 1 pracę kazuistyczną i 1 skrypt, przy czym jest ona pierwszym autorem 6 prac (jednej polskiej i pięciu zagranicznych) o IF= 7,017. Według danych z października 2014 roku, całość dorobku publikacyjnego charakteryzują: 27 prac z IF odnotowanych w bazie Journal Citation Reports (JCR), łączny IF 38,292 oraz według bazy Web of Science liczba 113 cytowań i Indeks Hirscha 7. Te parametry bibliometryczne wskazują na dobrze opublikowane osiągnięcia naukowe, pewnie kwalifikujące osobę ubiegającą się o stopień doktora habilitowanego.

3. Działalność naukowo-organizacyjna

Dr n. med. Małgorzata Knaś od 2003 roku, a więc od początku pracy naukowej, współpracowała z Zakładem Stomatologii Dziecięcej i Zakładem Chorób Przyzębia i Błony Śluzowej Jamy Ustnej, a od 2003 z Zakładem Stomatologii Zachowawczej, Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku oraz z lekarzami stomatologami spoza uczelni, co tłumaczy powstanie szeregu prac dotyczących biochemii śliny oraz postępowania z chorymi gabinetów stomatologicznych. Od 2003 roku Kandydatka podjęła współpracę z pracownikami Instytutu Biochemii Narodowej Akademii Nauk w Grodnie, w ramach umowy bilateralnej pomiędzy Zakładem Biochemii Farmaceutycznej Akademii Medycznej w Białymstoku a Instytutem Biochemii Narodowej Akademii Nauk w Grodnie, w zakresie badań aktywności egzoglikozydaz lizosomalnych w różnych stanach chorobowych wątroby.

Dorobek naukowy świadczy o umiejętności współpracy Kandydatki ze specjalistami różnych dyscyplin medycznych.

W latach 2002-2009 dr n. med. Małgorzata Knaś pracując w Zakładzie Biochemii Farmaceutycznej Akademii Medycznej w Białymstoku na stanowisku asystenta, a później adiunkta, prowadziła ćwiczenia, seminaria a także zajęcia fakultatywne dla studentów kierunku Farmacji Aptecznej, Analityki Medycznej i Dietetyki. Była promotorem i recenzentem 10 prac magisterskich. W latach 2009-2013 pełniła obowiązki kierownika Samodzielnej Pracowni Kosmetologii Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku. Stworzyła program nauczania wielu przedmiotów kierunkowych dla kosmetologów, była opiekunem

i recenzentem 29 prac licencjackich z zakresu kosmetologii. W czasie pracy na UMB była opiekunem studenckich kół naukowych, uczestniczyła w pracach komisji rekrutacyjnej na Wydziale Farmaceutycznym, była członkiem komisji egzaminacyjnej na kierunku Kosmetologia oraz aktywnie pracowała w komisjach wydziałowych Sześciokrotnie wyróżniona została nagrodą zespołową za osiągnięcia naukowe i dydaktyczne przez JM Rektora Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku. Od 2013 Kandydatka pełni funkcję opiekuna kierunku Kosmetologia w Państwowej Wyższej Szkole Zawodowej im. Prof. Edwarda F. Szczepanika w Suwałkach.

Dr n. med. Małgorzata Knaś jest członkiem trzech Polskich Towarzystw Naukowych: Farmaceutycznego, Biochemicznego i Hepatologicznego. Czynnie uczestniczyła w zjazdach i konferencjach naukowych polskich i zagranicznych będąc współautorem 112 doniesień zjazdowych, wygłaszając ogółem 25 referatów. Współuczestniczyła w organizowaniu dwóch konferencji naukowych. Odbyła 41 kursów zawodowych z zakresu farmacji i kosmetologii.

4. Podsumowanie recenzji

Po wnikliwej ocenie dostępnych materiałów dokumentujących osiągnięcia i aktywność naukową dr n. med. Małgorzaty Knaś, stwierdzam, że Kandydatka spełnia wszystkie formalne (Rozporzadzenie Ministra Nauki i Szkolnictwa Wyższego z dnia 1 września 2011r.) i zwyczajowe wymogi niezbędne do ubiegania się o stopień doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych, w dyscyplinie biologii medycznej.

W związku z tym wnoszę prośbę do Wysokiej Rady Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi o dopuszczenie dr n. med. Małgorzaty Knaś do dalszych etapów postępowania habilitacyjnego z pełnym uznaniem dorobku naukowego i osiągnięć dydaktycznych i organizacyjnych Kandydatki oraz nadanie Jej stopnia doktora habilitowanego.

Dr hab. n. med. Mariola Pawlaczyk

dr hab. med. Mariola Pawlaczyk
specjalista
dermatolog - wenerolog

Poznań, 20 października 2014 roku.