



**AGH**

AKADEMIA GÓRNICZO-HUTNICZA  
IM. STANISŁAWA STASZICA W KRAKOWIE

Wydział Inżynierii Materiałowej i Ceramiki

KATEDRA BIOMATERIAŁÓW I KOMPOZYTÓW

Kraków, dn. 14.02.2025

Prof. dr hab. inż. Jadwiga Laska  
Wydział Inżynierii Materiałowej i Ceramiki  
AGH w Krakowie

**Recenzja**  
**rozprawy doktorskiej mgr Malwiny Julity Niedźwiedź**  
**pt. „Amfifilowe i hybrydowe sieci polimerowe**  
**zawierające fibrynogen i pochodne katecholi”**

*Podstawą opracowania niniejszej recenzji jest pismo Przewodniczącej Rady Dyscypliny Inżynieria Materiałowa Zachodniopomorskiego Uniwersytetu Technologicznego w Szczecinie z dnia 6.12.2024 r. oraz dołączona rozprawa doktorska. Recenzję sporządzono zgodnie z zapisami ustawy Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce z dnia 20 lipca 2018 r. z późn. zm. oraz wytycznymi Rady Doskonałości Naukowej zawartymi w poradniku „Recenzje w postępowaniach o awans naukowy”.*

**Informacje ogólne i struktura rozprawy**

Rozprawa doktorska mgr Malwiny Julity Niedźwiedź pt. "Amfifilowe i hybrydowe sieci polimerowe zawierające fibrynogen i pochodne katecholi" przygotowana pod kierunkiem prof. dr hab. inż. Mirosławy El Fray (promotor) oraz dr. Gokhana Demirci (promotor pomocniczy), została przedłożona Radzie Dyscypliny Inżynieria Materiałowa Zachodniopomorskiego Uniwersytetu Technologicznego w Szczecinie.



**Akademia Górniczo-Hutnicza im. Stanisława Staszica w Krakowie**  
**Wydział Inżynierii Materiałowej i Ceramiki**  
**Katedra Biomateriałów i Kompozytów**  
al. A. Mickiewicza 30, 30-059 Kraków  
tel. +48 12 617 44 47, 617 22 39, fax +48 12 617 33 71  
e-mail: biomat@agh.edu.pl, www.kb.ceramika.agh.edu.pl  
Regon: 000001577, NIP: 675 000 19 23

Praca została wykonana na Wydziale Technologii i Inżynierii Chemicznej w Katedrze Inżynierii Polimerów i Biomateriałów ZUT.

Rozprawa ma układ klasyczny, zawiera streszczenia w języku polskim i angielskim, wprowadzenie, część literaturową, zdefiniowany cel i zakres prac badawczych, opis wykonanych syntez i badań otrzymanych materiałów, zestawienie wyników i ich dyskusję merytoryczną. Rozprawę kończy rozdział „podsumowanie i wnioski”, spis cytowanej literatury, spis rysunków i tabel, a także krótkie podsumowanie dorobku naukowego Doktorantki. Na stronie 31 dodatkowo przedstawiono założenia i poszczególne etapy prac badawczych w formie diagramu.

Praca liczy 139 stron A4, z czego część literaturowa zajmuje 15 stron, opis syntez i metod badawczych 13 stron, a 72 strony to prezentacja wyników i dyskusja. Część literaturowa bazuje na 119 odnośnikach literaturowych, natomiast cała bibliografia zawiera 181 pozycji literaturowych.

## **Ocena merytoryczna rozprawy doktorskiej**

### **Cel i tezy pracy**

Doktorantka za cel postawiła sobie otrzymanie sieci polimerowych opartych jednocześnie na modyfikowanych polimerach naturalnych jak i syntetycznych, co w założeniu powinno skutkować materiałem o charakterze mieszanym – amfifilowym, dodatkowo wykazującym właściwości adhezyjne. Doktorantka zaznaczyła także, że celem jej pracy było poznanie zależności między strukturą a właściwościami otrzymanych materiałów. Istotnym elementem pracy eksperymentalnej była synteza hydrofobowego komponentu A i modyfikacja wszystkich komponentów do formy chemicznej ulegającej sieciowaniu fotochemicznemu. Przedstawione zostały trzy hipotezy. Pierwsza głosi, że zastąpienie katalizatorów cynowych odpowiednimi związkami cynku, magnezu lub bizmutu powinno umożliwić lepszą kontrolę procesu syntezy prekursorów elastomerów oraz poprawić wydajność syntezy. Ważnym elementem wyboru katalizatorów jest ich nietoksyczność. Otrzymane w tych

syntezach łańcuchy polimeru miały stanowić hydrofobowy element sieci. Druga hipoteza głosi, że modyfikowany polioksyetylenem (PEG) fibrynogen będzie stanowił hydrofilowy, biodegradowalny składnik sieci, a dodatkowo jego degradację będzie można przyspieszyć lub kontrolować poprzez działanie odpowiednim enzymem proteolitycznym. Trzecia hipoteza zakłada, że dołączenie do układu składnika bogatego w ugrupowania katecholowe poprawi adhezyjność materiału do powierzchni zwilżonych lub zawierających wodę takich jak komórki czy tkanki. Dodatkowo, zdaniem Doktorantki, ugrupowania te powinny stabilizować wytworzoną sieć cząsteczek polimerów różniących się znacząco skłonnością do przyciągania/odpychania wody. Cel i postawione tezy są jasne, ale w kontekście całej pracy, zdaniem recenzentki można było cel bardziej uszczegółwić o wskazanie konkretnych polimerów oraz uzasadnienie ich wyboru. Wytworzenie przenikającej się sieci makrocząsteczek znacząco różniących się polarnością jest bardzo trudne, a pomysł Doktorantki na jednorodne rozproszenie cząsteczek w zaprojektowanym materiale jest trafiony i przyniósł pozytywne efekty. Należy zauważyć, że na etapie definiowania celu i tezy, jest pewne zamieszanie nomenklaturowe w odniesieniu do hipotezy trzeciej, gdyż w hipotezie pojawiają się ugrupowania katecholowe, ale później w opisie zakresu badań oraz w schemacie na str. 30-31 pojawia się metakrylowana L-DOPA. Szkoda, że nie sporządzono tabeli zawierającej wzory chemiczne poszczególnych składników mieszaniny oraz schematu ich modyfikacji chemicznej, co byłoby bardzo dobrym zilustrowaniem zarówno celu pracy jak i uzasadnieniem postawionych tezy, a także dużym ułatwieniem dla czytającego. Na str. 31 przedstawiono schemat etapów prac, ale pominięto etap otrzymywania składników A, B i C, a jest on bardzo ważny w całej procedurze. Tu można było zamieścić wzory chemiczne i równania reakcji. Brak jest także rozwinięcia niektórych istotnych skrótów np. IPDI. Jedyne miejsce gdzie pojawia się nazwa diizocyjanian izofofonu, ale bez skrótu, to lista substancji chemicznych wykorzystanych w pracy na str. 32. Na tym

etapie nie wiadomo także, w jaki sposób ma być otrzymywana sieć polimerów. Warto byłoby też wyjaśnić na początku, co Autorka rozumie pod terminem *hybrydowa sieć polimerowa*, tym bardziej, że jak wynika z dalszych rozdziałów pracy zawartość komponentu B wynosiła 5%, a komponentu A 85-90%.

### **Wyniki, dyskusja i wnioski – uwagi merytoryczne**

Amfifilowy materiał polimerowy otrzymano jako mieszaninę dwóch polimerów: poliuretanu na bazie diizocyjanianu izoforonu oraz poliestrolu (komponent A) i fibrynogenu modyfikowanego polioksyetylenem (komponent B) oraz ich wzajemne powiązanie poprzez fotosieciowanie.

Syntezę komponentu A Doktorantka przeprowadziła na podstawie procedury opracowanej wcześniej w zespole badawczym prof. El Fray, ale wprowadziła istotne zmiany, a mianowicie zastosowała jako rozpuszczalnik octan etylu w miejsce dichlorometanu, a reakcję prowadziła w wyższej temperaturze 70°C (w oryginalnej procedurze to 35°C). Samodzielnie przeprowadziła także syntezę katalizatora magnezowo-tytanowego. Reakcję otrzymywania poliuretanu przeprowadziła z wykorzystaniem łącznie pięciu różnych katalizatorów, w tym czterech handlowych. Przebieg reakcji był monitorowany za pomocą spektroskopii FTIR poprzez analizę intensywności zanikającego pasma pochodzącego od drgań grup izocyjanianowych IPDI przy 2262 cm<sup>-1</sup> oraz narastającego pasma przy 1526 cm<sup>-1</sup> pochodzącego od grup aminowych -NH- świadczących o powstawaniu ugrupowań uretanowych. W rozprawie udokumentowano w ten sposób przebieg tylko jednej reakcji prowadzonej w obecności tris(2-etyloheksanianu) bizmutu BiHex, a do pozostałych badań przebiegu reakcji podano odnośniki do opublikowanych artykułów Doktorantki. Jako, że rozprawa doktorska w tym wypadku jest odrębną od publikacji pracą i ona stanowi podstawę recenzji, zestawienie analogicznych zbiorów widm obrazujących przebieg reakcji w obecności wszystkich katalizatorów byłoby bardzo wskazane. Warto jednak zaznaczyć, że niektóre parametry obrazujące przebieg reakcji w obecności różnych katalizatorów zostały

zebrane w tabeli 3. Otrzymane produkty – poliestroureiany zostały dokładnie scharakteryzowane zarówno pod kątem budowy chemicznej, masy cząsteczkowej, właściwości reologicznych, a także cytotoksyczności. Wszystkie produkty, niezależnie od rodzaju katalizatora wykazały niską toksyczność wobec komórek fibroblastopodobnych L929. Najwyższą żywotność komórek uzyskano, zgodnie z oczekiwaniami, dla komponentu A syntezowanego w obecności acetyloacetonianu cynku, a najniższą, gdy w materiale obecny był obecny dilaurynian dibutylocyny.

Modyfikacja fibrynogenu polegała na reakcji fibrynogenu z polioksyetylenem zakończonym grupami akryloilowymi. Jako, że reakcje tej modyfikacji chemicznej nie są oczywiste dla czytelnika (specjalistyczna chemia organiczna i bioorganiczna), sporą wartością opisu syntez byłyby schematy zachodzących reakcji i budowy cząsteczkowej uzyskiwanych produktów, zarówno na etapie przyłączania grup akryloilowych do PEG jak i PEG do fibrynogenu.

Ocenę uzyskiwanych materiałów utrudnia całkowity brak w rozprawie informacji na temat poliestrolu Priplast 1838. Niektóre wzory chemiczne i równania reakcji są zawarte w publikacji w *Eur. Polym. J.* 2022, 170, 111168 współautorstwa Doktorantki, jednak dobrym obyczajem jest zamieszczać tak istotne informacje w rozprawie przedstawianej do opinii. Reakcje przeprowadzono zgodnie ze znanymi procedurami, a struktura chemiczna tak komponentu B jak i produktów pośrednich została potwierdzona metodami spektroskopowymi FTIR i <sup>1</sup>H NMR. Jak już wspomniano, wzory chemiczne komponentów po syntezach i modyfikacjach zostały podane przy widmach IR lub NMR.

Trzeci komponent zaprojektowanego materiału, czyli komponent C, to 3,4-dihydroxy-L-fenylalanina (L-DOPA) wnosząca pierścień katecholowy (dihydroksyfenylowy). Tak jak komponenty A i B, L-DOPA została zmodyfikowana grupami metakryloilowymi w celu możliwości prowadzenia dalszych reakcji sieciowania.

Na podkreślenie zasługują metodyczne i systematyczne badania tworzenia sieci polimerowej oraz wpływu poszczególnych czynników na jej tworzenie i ostateczne właściwości materiału. Doktorantka poświęciła dużo uwagi samym procesom sieciowania poszczególnych komponentów oraz ich mieszanin. Przetestowano siedem fotoinicjatorów, a dodatkowo sieciowanie prowadzono równolegle w atmosferze powietrza i atmosferze argonu. Na podstawie stopnia usieciowania komponentu A oraz cytotoksyczności usieciowanego produktu ustalono optymalne warunki sieciowania – rodzaj i stężenie fotoinicjatora, natężenie promieniowania UV, czas naświetlania itp. Przeprowadzono wiele cennych badań ukazujących kinetykę fotosieciowania komponentu A w różnych warunkach. Przeprowadzona została obszerna i wyczerpująca dyskusja otrzymanych wyników. Wyjaśnienie różnic kinetycznych jest w pewnych aspektach przekonujące, w innych niepełne, a nawet niektóre twierdzenia pozostają ze sobą w sprzeczności. Niższa konwersja w obecności powietrza w wypadku zastosowania Omniradu 2022 została wyjaśniona jako wynik inhibicji tlenowej oraz tworzenia mało reaktywnych rodników (str. 53-54), jednak odwrotne zachowanie układu reakcyjnego w obecności Omniradu 819 nie zostało wyjaśnione. Ponadto w wypadku zastosowania Omniradu 2022 fotosieciowanie zostaje praktycznie zakończone już po czasie pół minuty, podczas, gdy w wypadku Omniradu 819, szczególnie w atmosferze powietrza i przy wyższych ilościach fotoinicjatora (1 i 2%) stopień konwersji ma tendencję wzrostową w całym zakresie czasowym. Pewne światło na te aspekty rzucają informacje na str. 56, jednak oparte są one wyłącznie na danych literaturowych i nie mają potwierdzenia eksperymentalnego w przedstawionej rozprawie. Z czego np. wynika ponad 100% stopień konwersji (rys. 12b)?

Ważne z punktu widzenia ewentualnych zastosowań medycznych opracowanego materiału jest określenie przez Doktorantkę ilości ciepła wydzielonego podczas sieciowania, w tym wypadku w sposób ciągły wyznaczano temperaturę próbki. Zanotowano krótkotrwały wzrost

temperatury w początkowym stadium sieciowania, gdy przebiega ono najintensywniej, jednak nieprzekraczający 38°C, co bardzo dobrze rokuje dla aplikacyjności materiału bezpośrednio w kontakcie z tkanką żywą.

W związku z potencjalnymi zastosowaniami biomedycznymi Doktorantka przeprowadziła metodyczne badania zwilżalności wodą i diiodometanem, chłonności wody i degradowalności hydrolitycznej i proteolitycznej otrzymanych materiałów, zarówno poszczególnych składników jak i usieciowanych mieszanin. Wyniki badań są przedstawione klarownie i nie budzą wątpliwości. Przeprowadzono także testy przyczepności komponentu A po wprowadzeniu L-DOPA i stwierdzono, że dodatek ten ma wpływ na adhezję, ale w wypadku podłoża hydrofobowego adhezja komponentu A maleje, a w przypadku podłoża hydrofilowego – adhezja rośnie, co jest zgodne z różnicami w budowie chemicznej L-DOPA, komponentu A i podłoża, a także zgodne z oczekiwaniami, że materiał będzie miał zwiększoną adhezyjność do tkanek lub hodowli komórkowych. Analogicznych badań nie przedstawiono dla mieszaniny wszystkich komponentów A, B i C. Co prawda, tytuł rozdziału 5.8.5 na str. 107 brzmi *„Degradacja hybrydowych sieci polimerowych o polepszonej adhezyjności”* jednak brak badań potwierdzających tę tezę. Czy badań nie przeprowadzono uznając wyniki otrzymane dla komponentu A za wystarczające? Podobnie, nie jest udowodniona teza, że L-DOPA stabilizuje sieć polimerową. Można pewne wnioski formułować na podstawie badań zwilżalności i badań mechanicznych, jednak pozostaje pytanie, czy Doktorantka wykonała badania lub analizę wyników w tym aspekcie i jakie wyciągnęła z nich wnioski? Na str. 104 Autorka sugeruje, że skład procent wag. A:B:C 85:5:10 będzie bardziej korzystny z punktu widzenia zwiększenia adhezji niż skład 90:5:5. Czy zostało to potwierdzone eksperymentalnie? Badania mechaniczne (rys. 73) sugerują, że wewnętrzne oddziaływania przy składzie 85:5:10 zostały osłabione.

### **Uwagi do terminologii stosowanej w rozprawie**

Na str. 33 użyto terminu „*bimetaliczny katalizator*”. Zdaniem recenzentki termin ten dotyczy układów, w których na podłożu osadzono dwa różne metale, w wypadku tej pracy mamy związek kompleksowy z dwoma atomami centralnymi, a więc termin użyto niepoprawnie.

Różne nazwy dla tego samego związku chemicznego są używane zamiennie, co stwarza wrażenie pewnego chaosu. Szkoda, że nie przygotowano tabeli z wzorami chemicznymi oraz wszystkimi zastosowanymi nazwami.

Stosowanie w nazwach związków chemicznych przedrostków *cztero-*, *sześćio-* jest niepoprawne. Powinno być *tetra-*, *heksa-* itp.

Angielski termin „*PEGylation*” został utworzony na wzór *alkylation*, *acylation*, itp. W rozprawie został on spolszczony do „*PEGylacja*”, PEG-ylowany jednak zgodnie z zasadami przyjętymi w języku polskim i nazewnictwie w chemii organicznej powinno to być „*pegilowanie*” „*PEGilowanie*” lub mniej poprawnie „*pegilacja*” „*PEGilacja*” (wg. *Słownika Języka Polskiego PWN: W imionach i nazwach np. greckich głoskę y zastępujemy przez i, gdy występuje po b, p, f (ph), g, l, m, n, np. Byzantion — Bizancjum, Pythagoras — Pitagoras, Phylarchos — Filarch, Gyges — Giges, Lykurgos — Likurg, Mytilene — Mitylena (ale: Mycenae — Mikeny albo — zgodnie ze zwyczajem językowym — Mykeny), Nymphodoros — Nimfodor. Zasada ta powinna być też stosowana w procesie zapożyczenia wyrazów pospolitych: gimnazjum, liceum, mikologia, nimfa (wśród wyjątków: streptomycyna — wyraz utworzony współcześnie)*).

### **Inne uwagi**

W pracy występują nieliczne błędy edytorskie i stylistyczne, których nie ma potrzeby wymieniać, gdyż ogólnie praca napisana jest bardzo poprawnym językiem. Jedyna literówka, która może mieć znaczenie merytoryczne to na str. 50 podano „*Najwyższe wartości ... otrzymano dla katalizatora cynowego*”. Chyba powinno być „*cynkowego*”. Zdarzyły się też pewne lapsusy: na str. 12 Doktorantka pisze „*Bazę i chropowatość powierzchni wykonano...*”. Lepszym sformułowaniem byłoby „*chropowatość powierzchni uzyskano poprzez...*”. Doktorantka używa też



skrótów myślowych: np. str. 45 – „Dane dotyczące innych katalizatorów znajdują się w artykułach ...”, chociaż nie chodzi o dane dotyczące katalizatorów, lecz dane dotyczące przebiegu reakcji w obecności innych katalizatorów; str. 60 – „widoczne są znaczące różnice między atmosferami fotosieciowania”, choć chodzi o różnice przebiegu fotosieciowania w różnych atmosferach (powietrze, argon).

### **Podsumowanie**

Przedmiotem rozprawy mgr Malwiny Julity Niedźwiedź jest oryginalne rozwiązanie polegające na wytworzeniu przenikających się sieci cząsteczek polimerów hydrofobowego i hydrofilowego zdolnych do reakcji sieciowania. Wypracowane materiały mogą znaleźć zastosowanie w medycynie do bezpośredniego implantowania do organizmu żywego w miejsce wymagające leczenia lub regeneracji. Doktorantka wykazała, że posiada odpowiednią wiedzę teoretyczną oraz umiejętność samodzielnego prowadzenia pracy naukowej, w tym doboru metod badawczych i analizy wyników badań. Opisane badania naukowe mieszczą się w dyscyplinie inżynieria materiałowa. Uzyskane wyniki są nowe i wartościowe, w dużej mierze zostały w ostatnich dwóch latach opublikowane w poczytnych czasopismach o zasięgu międzynarodowym i zaprezentowane na międzynarodowych konferencjach naukowych. Opublikowane artykuły łącznie uzyskały już 35 cytowań.

### **Wniosek końcowy**

Rozprawa doktorska mgr Malwiny Julity Niedźwiedź spełnia warunki określone w art. 187 ustawy Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce z dnia 20 lipca 2018 r. (Dz. U. z 2020 r., poz. 85 z późn. zm.). Wnioskuje zatem do Rady Dyscypliny Inżynieria Materiałowa Zachodniopomorskiego Uniwersytetu Technologicznego w Szczecinie o dopuszczenie mgr Malwiny Julity Niedźwiedź do dalszych etapów postępowania doktorskiego.

