



Poznań, 12.02.2025 r.

dr hab. Radosław Mrówczyński, prof. UAM
Wydział Chemii UAM
ul. Uniwersytetu Poznańskiego 8
61-614 Poznań
www.antlab.amu.edu.pl

RECENZJA

Rozprawy doktorskiej **mgr Malwiny Julity Niedźwiedź** pt. "Amfifilowe i hybrydowe sieci polimerowe zawierające fibrynogen i pochodne katecholi", napisanej pod kierunkiem prof. dr hab. inż. Mirosławy El Fray oraz dra Gokhana Demirciego wykonana na Wydziale Technologii i Inżynierii Chemicznej w Katedrze Inżynierii Polimerów i Biomateriałów Zachodniopomorskiego Uniwersytetu Technologicznego w Szczecinie.

1. TEMATYKA PRACY

Biomateriały to materiały stosowane w medycynie, które pozostają w kontakcie z układem biologicznym w celu naprawy, zastąpienia lub wsparcia funkcji tkanek i narządów. Współczesna inżynieria biomateriałów koncentruje się na opracowywaniu nowych, biokompatybilnych i funkcjonalnych materiałów, które znajdują zastosowanie w szerokim zakresie badań medycznych – od implantów po systemy dostarczania leków. Wytwarzanie biomateriałów oraz ich modyfikacja w celu uzyskania nowych właściwości stanowią kluczowy obszar badań materiałowych, mających na celu poprawę zdrowia publicznego oraz jakości życia pacjentów.

Choć w literaturze zostało opisanych wiele materiałów wykorzystywanych do produkcji biomateriałów to można w większości przypadków zaszeregować je do jednej z czterech głównych grup, które cieszą się szczególnym zainteresowaniem w obszarze inżynierii biomateriałów a są to ceramika, stopy metali, materiały kompozytowe oraz polimery.

Aby biomateriały mogły znaleźć zastosowanie na szeroką skalę, muszą charakteryzować się biokompatybilnością, biodegradowalnością oraz prostą i efektywną metodą syntezy. Dlatego współczesne badania nad biomateriałami koncentrują się na opracowywaniu materiałów zgodnie z założeniami zielonej chemii i zrównoważonego rozwoju, co przyciąga uwagę zarówno środowisk naukowych, jak i przemysłu. Równie istotne są ich właściwości mechaniczne, które odgrywają kluczową rolę w kontekście konkretnych zastosowań biomedycznych.

Szczególną grupą materiałów polimerowych są polimery hybrydowe, które umożliwiają uzyskanie unikalnych właściwości niemożliwych do osiągnięcia w przypadku pojedynczych typów polimerów. Co więcej, poprzez modyfikację składu można je dostosować do konkretnych potrzeb zmieniając ich właściwości, co czyni je przedmiotem intensywnych badań naukowych.

W swojej pracy doktorskiej mgr Malwina Niedźwiedź podjęła się badań nad syntezą oraz poznaniem zależności pomiędzy strukturą a właściwościami biomateriałów opartych na sieciach amfifilowych zbudowanych z kwasów tłuszczowych z dodatkiem komponentu białkowego i katecholowego. Celem tych badań było zwiększenie biokompatybilności, biodegradowalności oraz właściwości adhezyjnych otrzymanych materiałów.

Przedstawione w recenzowanej pracy podejście do syntezy oraz analizy właściwości otrzymanych sieci polimerowych pozwoliło na istotny postęp w projektowaniu zaawansowanych biomateriałów do zastosowań medycznych. Dlatego temat podjęty przez mgr Malwinę Niedźwiedź uważam nie tylko za aktualny, ale również trudny i kluczowy z naukowego punktu widzenia a także zdrowia publicznego i inżynierii biomateriałów.

2. OCENA MERYTORYCZNA

Przedstawiona do oceny praca ma klasyczną budowę dla rozprawy doktorskiej z zakresu nauk ścisłych i przyrodniczych. Na początku doktorantka przedstawia streszczenie pracy. Na kolejnych stronach znajdują się spis treści oraz wykaz skrótów. Pierwszy rozdział pracy, zatytułowany „Wprowadzenie”, stanowi krótkie wprowadzenie do tematu i liczy zaledwie cztery strony. Następnie doktorantka w części literaturowej w sposób bardzo skrótowy przedstawia wstęp do tematyki biomateriałów oraz opisuje znaczenie

poszczególnych komponentów tworzących sieci polimerowe. W tym rozdziale Autorka zawarła również informacje o biomateriałach, biodegradowalności oraz amfifilowości. Choć struktura tego rozdziału jest poprawna, a treść napisana klarownie i poprawnie językowo, odczuwalny jest pewien niedosyt. Przedstawione informacje są ogólne i brakuje mi większej liczby szczegółów i przykładów literaturowych. Pomimo, że katechole stanowią istotną część pracy, we wstępie poświęcono im zaledwie jedną stronę. Część literaturowa jest bardzo skondensowana i liczy jedynie 14 stron, co jest stosunkowo niewielką objętością i nie w pełni wyczerpuje omawiane zagadnienia. Przy większym nakładzie pracy ta część rozprawy mogłaby stanowić bardzo dobre źródło dla osób zainteresowanych tematyką sieci polimerowych o charakterze amfifilowym. Należy podkreślić, że rozdział 3, w którym pani mgr Malwina Niedźwiedź przedstawia hipotezy badawcze, został opracowany bardzo dobrze. W tym miejscu zwięzła forma jest jak najbardziej uzasadniona i pozwala skupić się czytelnikowi na hipotezach oraz celach badawczych zdefiniowanych przez Doktorantkę. Cele pracy są spójne, a hipotezy badawcze trafne w kontekście wprowadzenia literaturowego. Pierwsza z nich zakłada, że wykorzystanie nowych katalizatorów na bazie cynku, magnezu czy bizmutu umożliwi przeprowadzenie reakcji wytwarzania prekursorów do materiału elastomerowego w sposób bardziej efektywny niż w przypadku tradycyjnych katalizatorów cynowych. Autorka zakłada również, że wprowadzenie fibrynogenu do struktury polimerów zwiększy ich biokompatybilność oraz podatność na degradację, a dodatek ugrupowań katecholowych poprawi ich adhezję. Założenia badawcze zostały dobrze przedstawione na schemacie na stronie 31. Należy jednak zauważyć, że jest to jedyny schemat ilustrujący podejście Doktorantki do zaplanowanych prac badawczych. W kolejnych częściach rozprawy brakuje ogólnych schematów syntez. Jedyny schemat został wykonany dla syntezy polimeru telechelicznego. Niewątpliwie większa liczba schematów przeprowadzonych reakcji byłyby bardzo pomocna dla czytelnika w podążaniu za treścią rozprawy.

Kolejnym elementem pracy jest część eksperymentalna, w której szczegółowo opisano syntezę sieci polimerowych oraz sposób ich charakteryzacji z wykorzystaniem różnych technik badawczych. W tej części pracy w niektórych miejscach brakuje danych pozwalających odtworzyć opisany eksperyment. Nie podano ile mL mieszaniny

EtOAc:DMSO wykorzystano do wytworzenia kompozycji hybrydowych (str. 37). W procedurze otrzymywania komponentu B (str. 38) należało podać masę lub objętość wykorzystanych reagentów. Brakuje także informacji o objętości buforu PBS z lodowym kwasem octowym użytej do dializy w celu oczyszczenia roztworu PEG-owanego białka (fibrynogenu) oraz informacji o masie produktu otrzymanego po diakrylowaniu PEG-u. Czy ten związek został poddany jakimkolwiek badaniom strukturalnym w celu potwierdzenia ich struktury? Ile miligramów PEG-owanego fibrynogenu uzyskano? Ponadto, Doktorantka postanowiła przedstawić wyniki badań strukturalnych makromerów (widma NMR i FTIR) przedstawić w osobnym podrozdziale w części opisującej wyniki pracy. Szkoda, że poza przypisaniem sygnałów do poszczególnych protonów na widmie nie ma krótkiej dyskusji dotyczącej uzyskanych wyników NMR. Uważam, że zgodnie z przyjętą konwencją, po opisie syntezy powinna znaleźć się charakterystyka spektralna otrzymanych związków i należy spisać oraz przypisać sygnały zaobserwowane na widmie ^1H czy ^{13}C NMR, a także pasma pochodzące od danych grup funkcyjnych obserwowane w widmie FTIR. Czytając część dotyczącą opisu przeprowadzonych eksperymentów nasuwa się również pytanie, czy Doktorantka rozważyła wykonanie badań NMR dla N-metakrylowanej pochodnej L-Dopy w celu potwierdzenia struktury związku? Czy została przeprowadzona analiza TLC dla tej pochodnej? Jeśli tak, to jaki był współczynnik R_f dla pożądanego związku? W części eksperymentalnej pojawia się również słowo „rezolucja”, które – jak się domyślam – miało oznaczać rozdzielczość w kontekście rejestracji widm FTIR.

Rozdział 5 to dyskusja uzyskanych wyników. W tej części pani mgr Malwina Niedźwiedź zaprezentowała wyniki syntezy makromeru otrzymanego w wyniku dwuetapowej syntezy. W pierwszym etapie przereagowały ze sobą Priplast 1838 z diizocyjanianem izoforonowym, a następnie otrzymany związek poddano reakcji z metakrylanem 2-hydrosketylu w etapie drugim. Zgodnie z założoną hipotezą badawczą zastosowanie katalizatorów na bazie cynku i bizmutu pozwoliło na otrzymanie pożądanego makromeru, stosując octan etylu jako rozpuszczalnik. Doktorantka zbadała wpływ różnych stężeń katalizatorów na czas reakcji zarówno w pierwszym, jak i drugim etapie syntezy. Niestety ta część nie kończy się konkluzją dotyczącą wyboru najlepszego spośród wymienionych

katalizatorów. Przeprowadzona w pracy dyskusja wskazuje na PrBiHex₂, ale Autorka przechodzi od razu do oceny struktury makromeru otrzymanego w reakcji z katalizatorem PrZnAc₄. Podobne niedopowiedzenie występuje w analizie mas cząsteczkowych i pomiarów lepkości otrzymanego makromeru z wykorzystaniem pozostałych katalizatorów. Zatem proszę doktorantkę o doprecyzowanie, który według niej katalizator był najlepszy i na podstawie jakich parametrów dokonała jego oceny i finalnego wyboru. W kontekście przedstawionych badań biologicznych warto również zapytać, czy do makromeru nie wiążą się resztki katalizatora metalicznego, co mogłoby wpłynąć na jego dalsze zastosowanie w tego materiału w medycynie i inżynierii biomateriałów. Proszę także o komentarz do wyników żywotności komórek poddanych kontaktowi z materiałem otrzymanym z wykorzystaniem katalizatora PrDBTDL (strona 51, rysunek 1). W dalszej części dysertacji Doktorantka przeprowadziła wnikliwą analizę procesu fotopolimeryzacji otrzymanego makromeru, określając wpływ stężenia i rodzaju fotoinicjatora na kinetykę reakcji oraz stałą reakcji k i częściowy rząd reakcji. Przeprowadzona analiza uzyskanych danych pozwoliła na wybór fotoinicjatora Omnirad 2022 o stężeniu 1% wagowym do kolejnych reakcji. Na następnych stronach swojej rozprawy pani mgr Malwina Niedźwiedź przedstawia wyniki badań degradacji protolitycznej, ocenę struktury z wykorzystaniem spektroskopii FTIR, pomiaru kąta zwilżania, a także analizę topografii powierzchni za pomocą mikroskopii sił atomowych, a także omawia zawartość frakcji żelowej oraz właściwości termomechaniczne i termiczne dla polimeru A oraz sieci polimerowych otrzymanych z komponentów A-C, A-B oraz hybrydowych A-B-C. Zastosowane metody badawcze zostały adekwatnie dobrane do założonych celów i pozwoliły na scharakteryzowanie kluczowych parametrów sieci polimerowych. Jako materiał referencyjny wykorzystano spolimeryzowany komponent A, co umożliwiło odniesienie uzyskanych wyników do właściwości tego polimeru, a tym samym ocenę wpływu poszczególnych komponentów na badane parametry. Szczególnie istotnym wynikiem było zaobserwowanie, że zbyt duży dodatek komponentu C (10%), tj. pochodnej metakrylowej L-Dopy, nie prowadzi do znaczących zmian parametrów mechanicznych w porównaniu z polimerem bazowym (komponent A) podczas gdy materiał uzyskany z 5% dodatkiem tego związku

wpływa korzystnie na badane właściwości. Istotnym aspektem badań była również ocena zdolności adhezyjnych sieci polimerowych na bazie komponentów A-B na dwóch typach podłoży – hydrofilowym i hydrofobowym. Autorka wykazała, że 10% dodatek katecholu w polimerze zwiększa adhezję jedynie do hydrofilowej powierzchni PVA, natomiast w przypadku powierzchni hydrofobowej efekt jest odwrotny. Badaczka przypisuje to zjawisko „odpychaniu się” materiałów polarnych i niepolarnych oraz zmniejszeniu interakcji sieci polimerowej z hydrofobowym podłożem na skutek dodatku L-Dopy. Mając na uwadze przeprowadzone przez Doktorantkę badania tomografii powierzchni z wykorzystaniem mikroskopii sił atomowych proszę o wyjaśnienie różnicy w chropowatości powierzchni pomiędzy polimerami A i A-C (22 nm vs. 4 i 9 nm). Czym są jaśniejsze obszary widoczne na obrazach AFM, które Autorka przypisuje „obecności L-dopy”? Kluczowym zagadnieniem w realizacji celów pracy było również zbadanie przez Doktorantkę zmian strukturalnych sieci polimerowych poddanych degradacji hydrolytycznej i proteolitycznej. Autorka wybrała dwa przedziały czasowe do swoich eksperymentów, tj. 12 i 21 dni w przypadku degradacji proteolitycznej oraz 4 i 7 tygodni dla degradacji hydrolytycznej. Zmiany w strukturze sieci polimerowych poddanych degradacji proteolitycznej można było śledzić na widmach FTIR, gdzie widoczne był nowe pasma przypisane do drgań grup C-O, N-H i C-N. Doktorantka przeprowadziła także badania morfologii sieci polimerowych poddanych procesom degradacji z wykorzystaniem tomografii komputerowej. Jest to bardzo dobre podejście pozwalające na ocenę zmiany morfologii polimerów. Uważam, że w pracy należało zestawić obok siebie zdjęć sieci polimerowych przed i po degradacji, a nie odsyłać czytelnika do publikacji w celu porównania obrazów.

W końcowych rozdziałach pracy Autorka zawarła podsumowanie swoich osiągnięć, spis piśmiennictwa oraz wykaz rysunków i tabel. Ostatni rozdział to opis dorobku naukowego Doktorantki.

Z recenzenckiego obowiązku muszę wspomnieć, że w pracy występują nieliczne błędy edytorskie, które w żaden sposób nie wpływają na odbiór i zrozumienie przedstawionych wyników badań. Jedynym większym niedopatrzeniem było umieszczenie wykresów z wynikami analizy mechanicznej dla poszczególnych sieci polimerowych z podpisami

w języku angielskim. Ilość uzyskanych danych podczas prowadzonych przez Doktorantkę badań jest bardzo duża, stąd pewnie pomysł, aby omawiać wyniki analiz dla poszczególnych sieci polimerowe osobno. Wydaje się jednak, że zestawienie pewnych wartości, np. modułu Younga dla wszystkich uzyskanych polimerów, pozwoliłoby na bardziej klarowne przedstawienie wpływu poszczególnych komponentów na ten oraz inne parametry materiałów określone przez Doktorantkę. Należy jednak podkreślić, że wartości modułu Younga dla uzyskanych sieci składających się z komponentów A-B oraz A-B-C były zbliżone do tych obserwowanych dla tkanek miękkich. Dlatego też uzyskane sieci mają potencjał w zastosowaniach biomedycznych.

Podsumowując, przeprowadzone badania oraz uzyskane wyniki są na wysokim poziomie i wnoszą istotną wartość do stanu wiedzy na temat amfifilowych sieci polimerowych otrzymywanych na bazie makromerów estrowo-uretanowych oraz szeroko pojętych materiałów katecholowych, które w ostatnim czasie przyciągają uwagę wielu grup badawczych w Polsce i za granicą. Uzyskane materiały oraz ich charakterystyka stanowią również istotny wkład w rozwój inżynierii biomateriałów.

3.DOROBEK NAUKOWY

Przedstawiony w pracy doktorskiej dorobek naukowy pani mgr Malwiny Niedźwiedź jest bardzo dobry i spójny. Wyniki badań Doktorantki zostały przedstawione w sześciu artykułach opublikowanych w czasopismach o zasięgu międzynarodowym, w których współczynnik wpływu (IF) mieści się w przedziale od 1,2 do 6. Jeden artykuł został umieszczony w repozytorium i można domniemywać, że w najbliższym czasie doczeka się publikacji. W czterech spośród sześciu artykułów pani mgr Malwina Niedźwiedź pełni rolę pierwszego autora, co wskazuje na jej wiodącą rolę w powstaniu tychże publikacji. Prace Doktorantki zostały opublikowane m.in. w *European Polymer Journal*, *Polymers* oraz *Progress in Organic Coatings*. Te czasopisma to uznane periodyki w środowisku naukowym, będące renomowanym forum publikacji wyników z obszaru chemii polimerów, inżynierii materiałowej oraz biomateriałów.

Pani mgr Malwina Niedźwiedź odbyła staż zagraniczny w Ohio State University, co zasługuje na szczególne podkreślenie na tak wczesnym etapie kariery naukowej. W tym

miejscu rodzi się pytanie, czym zajmowała się podczas stażu, jakie zdobyła doświadczenia oraz czy staż ten przyniesie w najbliższym czasie efekty w postaci publikacji. Podczas realizowania pracy doktorskiej wykazała się również dużą aktywnością konferencyjną – jest współautorką sześciu doniesień konferencyjnych wygłoszonych podczas kongresów krajowych i zagranicznych. Umiejętność prezentowania wyników badań jest istotnym elementem warsztatu nowoczesnego naukowca, dlatego cieszy mnie fakt, że Doktorantka podjęła trud prezentowania wyników badań, zdobyła nowe doświadczenia i poszerzyła obszar swoich zainteresowań naukowych oraz sieci kontaktów w środowisku naukowym.

Doktorantka prowadziła swoje badania w ramach grantu OPUS 17 numer UMO-2019/33/B/ST5/01445, co wskazuje na umiejętność pracy w zespole i realizowania zaplanowanych prac badawczych. Do tego niezbędne były konsekwencja, dyscyplina w realizacji badań naukowych oraz umiejętność skoncentrowania się na celu. Podobnie jak umiejętność wygłaszania prelekcji, także te cechy powinny charakteryzować młode osoby chcące kontynuować w przyszłości samodzielne badania naukowe. Jestem przekonany, że udział w grantie i otrzymane wyniki wskazują, że Doktorantka odznacza się wszystkimi wyżej wymienionymi cechami.

4. WNIOSKI

Biorąc pod uwagę powyższe stwierdzam jednoznacznie, że przygotowana przez panią mgr Malwinę Julitę Niedźwiedź rozprawa pt.: „Amfifilowe i hybrydowe sieci polimerowe zawierające fibrynogen i pochodne katecholi ” spełnia wymogi stawiane rozprawom doktorskim zgodnie z art. 187 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U. z 2018 poz. 1668 z późn. zm), w związku z czym zwracam się do Rady Dyscypliny Inżynierii Materiałowej Zachodniopomorskiego Uniwersytetu Technologicznego w Szczecinie z wnioskiem o nadanie mgr Malwinie Julicie Niedźwiedź stopnia doktora w dziedzinie nauk inżynieryjno-technicznych w dyscyplinie inżynieria materiałowa.

