

**Recenzja rozprawy doktorskiej mgr. inż. Pawła Chabera pt.
„Modyfikowane biopoliestry alifatyczne do zastosowań w inżynierii
tkankowej”**

Przedstawione w recenzowanej pracy wyniki nawiązują do tematyki badań promotora rozprawy prof. dr hab. Grażyny Adamus, która od lat zajmuje się z dużymi sukcesami chemią polimerów, w szczególności procesami biodegradacji polimerów. Najogólniej tematem pracy Doktoranta jest poszukiwanie nowych metod modyfikacji biopoliestrów w kierunku syntezy materiałów przeznaczonych dla inżynierii tkankowej.

Synteza nowych materiałów polimerowych dla inżynierii biomedycznej stanowi ważny problem badawczy ostatnich lat. Materiały takie stosuje się w implantologii czy chirurgii. Ważnym parametrem decydującym o przydatności takich polimerów są ich własności powierzchniowe, umożliwiające na przykład kontrolowaną adhezję komórek. Własności fizyczne powierzchni determinowane są przy tym przez strukturę chemiczną polimeru,

Pracę otrzymałem w postaci typowej dla rozprawy doktorskiej. Manuskrypt liczy 183 strony. Składa się z wprowadzenia połączonego z przeglądem literatury, zdefiniowania celu i zakresu pracy, omówienia wyników badań własnych, opisu części eksperymentalnej, wniosków końcowych oraz spisu literatury. Autor cytuje 315 pozycji literaturowych. W części literaturowej opisuje problemy związane z (i) biopoliestrami, (ii) poli(3-hydroksyalkanianami (PHA), w tym ich klasyfikacją, produkcją, biodegradowalnością, resorpcją, biokompatybilnością, cytokompatybilnością, właściwościami, zastosowaniem oraz modyfikacjami chemicznymi.

Ostatnie lata to niebywale sukcesy inżynierii biomedycznej. Nie byłoby tych sukcesów gdyby nie postępy w chemii materiałów biokompatybilnych. Ważną grupą takich materiałów są polimery. Takim też tematem pracy obiera Doktorant. Celem jego pracy są badania modyfikacji oligomerycznego poli(3-hydroksyoktanoanu), cPHB oraz poli(3-hydroksyoktanoan-ko-3-hydroksywalerianu), PHBV w celu poprawy ich właściwości materiałowych i biologicznych. Na stronie 56-57 Doktorant precyzyjnie formułuje cel pracy. Przedmiotem jego pracy są poli(3-hydroksyalkaniany), PHA (biopoliestry lub bakteryjne poliestry). Bakterie degradujące takie materiały są powszechnie spotykane w środowisku. Łatwość syntezy takich materiałów z

odnawialnych surowców czyni je interesującym przedmiotem zielonej chemii. Dobre własności mechaniczne i użytkowe takich polimerów umożliwiają ich zastosowanie jako potencjalny substytut polimerów powstających w procesach petrochemicznych. Jednak zastosowania takie utrudnia ich krystaliczna postać, która nadaje im kruchość komplikującą ich praktyczne zastosowania. Krystaliczność utrudnia także biodegradację *in vivo*. Innym problemem aplikacji w inżynierii tkankowej jest wysoka hydrofobowość powierzchni. Te problemy można eliminować poprzez modyfikacje strukturalne PHA. Poprawę hydrofilowości Doktorant osiąga poprzez modyfikacje powierzchni rusztowania, czy jak pisze skafoldu PHA. Stopień krystaliczności PHB można z kolei kontrolować - poprzez wprowadzenie do jego łańcucha głównego ektogenicznych merów na przykład kwasu sebacynowego lub adypinowego. *W tym celu najpierw degradowuje się wysokocząsteczkowy PHB, otrzymując jego oligoestrodiole, które następnie poddaje się reakcji polimeryzacji z odpowiednim monomerem. Zmiany struktury chemicznej w takim przypadku dotyczą całej masy polimeru.* Zakres pracy obejmował (i) opracowanie metod syntezy reaktywnych makromonomerów PHB – oligoestrów o niskich masach molowych; (ii) charakterystykę fizykochemiczną otrzymanych makromonomerów; (iii) syntezę i charakterystykę fizykochemiczną kopolimerów zawierających segmenty strukturalne pochodzące od PHB; określenie wpływu zmian dokonanych w strukturze chemicznej PHB na jego właściwości termomechaniczne i hydrofilowość; (iv) opracowanie chemicznej metody modyfikacji powierzchni wyrobów wytworzonych z PHB lub PHBV; (v) badanie zależności między stopniem zmodyfikowania tych wyrobów a ich właściwościami fizycznymi (stopień krystaliczności, chropowatość i hydrofilowość); (vi) wykorzystanie opracowanej metody do badania możliwości praktycznych aplikacji rusztowań tkankowych z badanych materiałów; (vii) badania wpływu modyfikacji włókien na ich oddziaływanie z komórkami.

Doktorant testuje trzy metody pozwalające na zmianę struktury chemicznej bakteryjnych poliestrów. Oryginalnie zaproponowaną przez niego metodą jest heterogeniczna reakcja między biopoliestrem a borowodorkiem litu (LiBH_4). Reakcja taka prowadziła do degradacji łańcuchów poliestrowych, i w szczególnym badanym przez niego przypadku poli(3-hydroksymaślanu), PHB, pozwoliła otrzymać oligomery kwas (R)-3-hydroksymaśłowego (3HB) o niskich masach molowych. Dobrze zdefiniowane terminalne grupy hydroksylowe takich układów okazały się innym atutem modyfikowanych systemów 3HB. Doktorant wykorzystuje otrzymane oligomeryczne układy 3HB do syntezy kopolimeru PHB. W syntezach tych stosuje jako ko-reagent oligomery powstające w reakcji transestryfikacji wysokocząsteczkowego biopoliestru, używając jako komonomery kwas sebacynowego lub kwas adypinowy. Produktem reakcji były kopolimery o różnej strukturze. Uzyskiwane rodzaje kopolimerów okazały się mieć lepsze właściwości termiczne (mniejszą krystaliczność, niższą

temperaturę zeszklenia i topnienia) niż homopolimer PHB o zbliżonej do nich średniej masie molowej. Tak w największym skrócie opisać można pracę eksperymentalną Doktoranta.

Pan magister Chaber scharakteryzował właściwości syntezowanych materiałów, używając chromatografii żelowej, spektroskopii NMR, spektrometrii mas (ESI-MS), skaningowej mikroskopii elektronowej (SEM), mikroskopii sił atomowych, skaningowej kalorymetrii różnicowej (DSC), spektroskopii w podczerwieni (FTIR), dyfrakcji rentgenowskiej (XRD). Hydrofobowość badał poprzez pomiary kąta zwilżalności powierzchni. Szczególnie godny podkreślenia jest aktualny charakter badań oraz jej wymiar aplikacyjny. Ten współczesna nauka ceni najwyżej. Prezentowane wyniki nie budzą wątpliwości. Widać chemiczny profesjonalizm Doktoranta, który biegle posługuje się metodami syntezy i analizy układów polimerowych. Natomiast pytanie dotyczące powtarzalności uzyskiwanych wyników. Reakcje, które prowadził Doktorant prowadzone były bowiem na granicy faz. Czy nie obserwujemy w takim wypadku dużej zależności od indywidualnych cech syntezowanego materiału, czy nawet mniej uchwytnych warunków badań? Tego bym się spodziewał. Czy takie badania powtórzeniowe były prowadzone i czy da się wyeliminować taki element niepowtarzalności wyników? Wprawdzie na str. 152 Doktorant pisze, że wyniki oznaczeń poddawał analizie statystycznej (jednoczynnikowa analiza wariancji, ANOVA), ale nie jest jasne, czy dotyczy to tylko pomiaru próbek pobranych z tych samych „obiektów”, czyli próbek otrzymywanych w jednym, czy w wielu powtarzanych eksperymentach. Zresztą nie wszystkie oznaczenia w części omawiającej wyniki zawierają analizę wariancji, np. Tabela 3-2, str. 64. Dane takie zwraca natomiast na przykład Tab. 3-7 str. 91 (pomiary kąta zwilżalności). Kolejne pytanie dotyczy aspektu aplikacyjnego projektu Doktoranta. Ciekaw też jestem czy udałoby się skorelować kąt zwilżalności powierzchni próbki z jego parametrami struktury chemicznej, ilością grup hydroksylowych. Czy są szanse na praktyczne wdrożenia wyników i czy takie badania są aktualnie prowadzone?

Praca napisana jest poprawnie. Z rzadka można znaleźć niedoskonałości języka, Np. *Biorąc pod uwagę powszechność występowania biopoliestrów w środowisku przyrodniczym, nie trudno się dziwić, że są one bardzo dobrze tolerowane przez istoty żywe* (str. 26). Chyba raczej *nie należy się dziwić* lub jeszcze lepiej i prościej: *Biopoliestry występują powszechnie w środowisku przyrodniczym i są dobrze tolerowane przez organizmy*. Generalnie oceniam jednak, że Doktorant wychodzi zwyczajem w kontekście formalnej konstrukcji komunikatu językowego pracy. Także pod względem konstrukcji praca napisana jest w sposób przemyślany i ciekawy.

Przedstawiłem powyżej bardzo skrótowo atuty i mankamenty recenzowanej pracy. Stanowi ona głęboko przemyślane studium projektowania nowych metod modyfikacji biopoliestrów alifatycznych dla zastosowań w inżynierii tkankowej. Przeprowadzone badania i ich wyniki

oceniam bardzo wysoko. Na uwagę zasługuje aktualność badanych problemów, innowacyjny charakter badań oraz ich jakość i rzetelność. Na pierwszy jednak plan wysuwa się potencjał aplikacyjny uzyskanych wyników. Według bowiem współczesnego zrozumienia, nauka służyć ma społeczeństwu.

O wysokiej wartości pracy świadczy także dorobek Doktoranta, który w zakresie związanym z pracą jest współautorem dwóch publikacji badawczych w RSC Advances oraz Materials, gdzie jest pierwszym autorem. Jest także współautorem 11 innych publikacji oraz 12 prezentacji konferencyjnych. Sumaryczny impact factor według JCR: 45, liczba cytowań według Web of Science: 115, indeks Hirscha: 6. Także szybka kwerenda w Google Scholar ilustruje atuty dorobku Doktoranta. Na przykład praca: Zięba, M., Chaber, P., Duale, K., Martinka Maksymiak, M., Basczok, M., Kowalczyk, M., & Adamus, G. (2020). Polymeric carriers for delivery systems in the treatment of chronic periodontal disease. *Polymers*, 12(7), 1574, **cytowana jest już 31 razy**; Jiang, G., Johnston, B., Townrow, D. E., Radecka, I., Koller, M., Chaber, P., ... & Kowalczyk, M. (2018). Biomass extraction using non-chlorinated solvents for biocompatibility improvement of polyhydroxyalkanoates. *Polymers*, 10(7), 731. **cytowana jest 46 razy**. To znakomity rezultat, który przy okazji falsyfikuje forsowaną w Polsce opinię o niskiej wartości czasopism MDPI (Polański, Dlaczego nie lubimy darmowych obiadów, Forum Akademickie, marzec 2023). Wielokrotnie cytowania tych publikacji oznaczają, że wyniki badań okazują się przydatne dla innych grup badawczych. Na podkreślenie zasługują też doświadczenia Doktoranta zdobyte przy udziale w trzech projektach naukowych (w dwóch, dla młodych naukowców, był kierownikiem).

Podsumowując, uważam, że przedstawiona mi do recenzji praca doktorska spełnia wymogi stawiane rozprawom doktorskim przez ustawę, w związku z czym wnoszę o dopuszczenie pana mgra inż. Pawła Chabera do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Ponadto uważam, że warto rozważyć wyróżnienie pracy. Praca jest innowacyjnym oryginalnym studium poszukiwania nowych metod syntezy materiałów przydatnych w inżynierii tkankowej. Doktorant znakomicie opanował metody syntezy i analizy polimerów. Jego dorobek przekracza znacznie dorobek konieczny do uzyskania stopnia doktora. Dorobek ten zyskał uznanie w środowisku naukowym, o czym świadczą liczne cytowania opublikowanych prac.

Jarosław Polański