

Prof. dr hab. Monika Wujec
Katedra i Zakład Chemii Organicznej
Wydział Farmaceutyczny
Uniwersytet Medyczny w Lublinie

Lublin, 17.05.2023

Recenzja

rozprawy doktorskiej mgr Katarzyny Węgrzynowskiej-Drzymalskiej, wykonanej w Katedrze Chemii Biomedycznej i Polimerów Wydziału Chemii Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu

Leczenie ran to jeden z większych problemów współczesnego leczenia szpitalnego, ale także opieki geriatrycznej czy paliatywnej. Dodatkowo, jednym z cięższych powikłań choroby cywilizacyjnej - cukrzycy są trudno gojące się owrzodzenia podudzi i stopa cukrzycowa. Stomatologia także wymaga nowoczesnych materiałów chłonnych. Wreszcie któż z nas nie miał chociażby zadrapania wymagającego opatrunku? Na rynku jest wiele dostępnych nowoczesnych materiałów opatrunkowych mających zarówno właściwości chłonne, osuszające, łagodzące, lecznicze jak i dezynfekujące. Każdy rodzaj rany wymaga innego zaopatrzenia a także indywidualnego podejścia do pacjenta. Leczenie jest zazwyczaj trudne, długotrwałe i niestety nie zawsze skuteczne. Pomimo szeregu wprowadzonych do leczenia materiałów opatrunkowych w formie różnego rodzaju kompresów, plastrów czy okładów wciąż istnieje potrzeba poszukiwania nowych materiałów, które mogą znaleźć zastosowanie w leczeniu ran.

W ten nurt badawczy świetnie wpisuje się praca doktorska mgr Katarzyny Węgrzynowskiej-Drzymalskiej.

Główne cele prezentowanej rozprawy doktorskiej to:

- synteza nanokrystalicznych polisacharydów takich jak: skrobia i celuloza, a następnie ich utlenienie do materiałów dialdehydowych oraz sprawdzenie czy uzyskane w ten sposób modyfikowane biopolimery mogą stanowić innowacyjne i efektywne czynniki sieciujące
- aplikacja otrzymanych, nanokrystalicznych polisacharydów dialdehydowych do modyfikacji materiałów chitozanowo-żelatynowych

- charakterystyka uzyskanych, usieciowanych za pomocą modyfikowanych nanokrystalicznych polisacharydów materiałów biopolimerowych oraz ocena możliwości ich zastosowania jako potencjalnych materiałów opatrunkowych.

Praca doktorska przedstawiona do recenzji jest opracowana w sposób klasyczny. Zawiera wykaz skrótów, wprowadzenie, część teoretyczną, cel i zakres pracy, część eksperymentalną, wyniki i dyskusję, podsumowanie i wnioski, streszczenie, spis ilustracji, tabel i schematów oraz literaturę.

Część teoretyczną Autorka podzieliła na dwa podrozdziały. Jeden poświęcony jest materiałom opatrunkowym, w tym rodzajom ran, etapom gojenia oraz stosowanym jako materiały opatrunkowe polimerom naturalnym i materiałom syntetycznym, drugi opisuje metody sieciowania, z uwzględnieniem podziału na metody enzymatyczne, fizyczne i chemiczne. Jest to kompletne opracowanie, oparte na 175(!) pozycjach literaturowych, które potwierdza celowość i trafność wyboru tematu pracy doktorskiej.

Część eksperymentalną otwiera rozdział poświęcony stosowanej w badaniach aparaturze oraz materiałom użytym w pracach doświadczalnych. Kolejno Doktorantka opisuje syntezę nanokrystalicznych polisacharydów: skrobi i celulozy z zastosowaniem hydrolizy kwasowej. Następnie otrzymane związki poddano reakcji utleniania za pomocą jodanu(VII) sodu w celu utworzenia grup aldehydowych przy drugim i trzecim atomie węgla w pierścieniu piranozy. Stwierdzono, że zawartość grup aldehydowych zależy od ilości zastosowanego utleniacza.

Strukturę chemiczną nanokrystalicznych polisacharydów oraz czynników sieciujących określono metodą spektroskopową (ATR-FTIR), natomiast morfologię powierzchni - przy użyciu skaningowej mikroskopii elektronowej (SEM). Wyznaczono również stabilność termiczną, rozmiar nanokryształów oraz ilość grup aldehydowych w czynnikach sieciujących. Analiza XRD pozwoliła określić uporządkowanie makrocząsteczek w uzyskanych materiałach.

Otrzymane polisacharydy dialdehydowe dodano do przygotowanych mieszanin chitozanowo-żelatynowych w ilości 5, 10 i 15%, co pozwoliło określić wpływ ilości dodawanych czynników sieciujących na właściwości końcowe otrzymanych biomateriałów. Największy stopień usieciowania uzyskano w próbce z 15% dodatkiem nanokrystalicznej skrobi dialdehydowej. Efekt ten jest związany z powstawaniem wiązania iminowego w wyniku reakcji pomiędzy grupami aldehydowymi czynników sieciujących, a grupami aminowymi żelatyny oraz chitozanu.

Wszystkie procedury opisane zostały w sposób szczegółowy, opatrzone zostały poprawnymi rysunkami/schematami.

Następny etap prac obejmował badania szczegółowe otrzymanych materiałów. Określono stopień usieciowania, przepuszczalność pary wodnej, wyznaczono gęstość pozorną, przepuszczalność tlenu, stopień pęcznienia, degradacji hydrolitycznej. Określono również aktywność przeciwutleniającą, właściwości przeciwzapalne oraz zbadano oddziaływania z albuminą surowicy krwi ludzkiej. Wszystkie te parametry są niezwykle istotne z uwagi na fakt, iż otrzymane biomateriały w założeniu mogą być zastosowane jako materiały opatrunkowe. Zbadano również właściwości mechaniczne oraz hydrofilowość sieciowanych filmów. Metodologia prowadzonych badań jest prawidłowa, nie budzi zastrzeżeń, co nie dziwi z uwagi na ogromne doświadczenie w tej dziedzinie zarówno promotora głównego Pani Profesor Haliny Kaczmarek, jak i promotora pomocniczego dr Marty Ziegler-Borowskiej.

Dodatkowo uzyskane filmy chitozanowo-żelatynowe poddano ocenie toksyczności ostrej metodą Microtox®. Badania przeprowadził dr n. farm. Dariusz Młynarczyk z Katedry i Zakładu Technologii Chemicznej Środków Leczniczych Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu.

Rozdział *Wyniki i dyskusja* został opisany na 100 stronach rozprawy, opatrzony licznymi ilustracjami i schematami, dzięki czemu analiza wyników jest zdecydowanie ułatwiona.

Na podstawie uzyskanych wyników badań Doktorantka sformułowała szereg trafnych wniosków, dotyczących zarówno budowy nowych materiałów, jak i ich właściwości. Obok niewątpliwie ważnych z punktu widzenia chemii polimerów, za najbardziej istotne uważam te świadczące o możliwości zastosowania otrzymanych filmów chitozanowo-żelatynowych sieciowanych przy użyciu DAMC, DNCL oraz NDAS jako materiałów opatrunkowych na rany a więc:

- filmy chitozanowo-żelatynowe sieciowane przy użyciu DAMC, DNCL oraz NDAS wykazują wartość przepuszczalności pary wodnej zbliżoną do zakresu dla idealnego opatrunku,
- wszystkie wartości przepuszczalności tlenu dla uzyskanych filmów mieszczą się w zakresie wymaganym dla idealnego opatrunku,
- stwierdzono, że uzyskane filmy charakteryzują się zdolnością skutecznego zmiatania wolnych rodników,
- proces sieciowania wszystkich otrzymanych materiałów modyfikowanych DNCL, DAMC oraz NDAS efektywnie hamował denaturację BSA, a tym

samym poprawiał ich właściwości przeciwzapalne,

- badane filmy oddziałują z albuminą surowicy krwi ludzkiej, co jest korzystne w przypadku materiałów opatrunkowych na rany,
- proces sieciowania zmniejszył cytotoksyczność badanych materiałów.

Podsumowując, uważam iż praca mgr Katarzyny Węgrzynowskiej-Drzymalskiej jest przykładem doskonale zaplanowanej i wykonanej pracy badawczej. Wnosi bardzo istotne elementy nowości i oryginalności naukowej. Dotyczy aktualnej problematyki badawczej w dziedzinie poszukiwania nowych materiałów opatrunkowych stosowanych w zaopatrywaniu i leczeniu ran. Na szczególną uwagę zasługuje duża ilość wykonanych badań.

Autorka przeprowadziła obszerną dyskusję wyników, wykazując się przy tym umiejętnością wyciągania adekwatnych wniosków.

Zwraca uwagę ładna szata graficzna pracy. Jednak nasuwa się uwaga co do rysunków. Wzory powinny być konsekwentnie rysowane jednakowo.

Jako zagadnienie do dyskusji w trakcie obrony doktoratu chciałabym zapytać Doktorantkę czym był podyktowany wybór skrobi i celulozy oraz zastosowanie materiałów chitozanowo-żelatynowych do badań. Ponadto, dlaczego Doktorantka wykonała badania wiązania tylko z albuminami osocza a pominęła inne białka chociażby fibrynogen?

Rozprawę doktorską oceniam wysoko, uważam ją za niezwykle interesującą, nowatorską, o możliwościach aplikacyjnych, w pełni spełniającą wymagania stawiane rozprawom doktorskim.

Mam zaszczyt przedstawić Radzie Dyscypliny Wydziału Chemicznego Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu wniosek o nadanie mgr Katarzynie Węgrzynowskiej-Drzymalskiej stopnia doktora nauk chemicznych.

Jednocześnie z uwagi na wysoki poziom prezentowanych badań, a przede wszystkim ich aplikacyjny charakter oraz fakt opublikowania wyników w impaktowanych czasopismach naukowych wnoszę o wyróżnienie rozprawy doktorskiej mgr Katarzyny Węgrzynowskiej-Drzymalskiej.

