



Prof. dr hab. Edyta Reszka
Zakład Badań Translacyjnych
Instytut Medycyny Pracy im. prof. dra med. J. Nofera w Łodzi

OCENA

**rozprawy doktorskiej mgr Marty Kędzierskiej pt.
„Ocena właściwości biologicznych modyfikowanych kompozytów alginianowych oraz chitozanowo-celulozowych jako potencjalnych czynników przyspieszających proces gojenia ran”**

wykonanej pod kierunkiem promotora dr hab. Katarzyny Miłowskiej, prof. uczelni, w Katedrze Biofizyki Ogólnej, Instytutu Biofizyki UŁ w ramach Stacjonarnych Studiów Doktoranckich Genetyki Molekularnej, Cytogenetyki i Biofizyki Medycznej.

Zgodnie z uchwałą Komisji Uniwersytetu Łódzkiego do spraw stopni naukowych w dyscyplinie nauki biologiczne podjętą na posiedzeniu w dniu 28 czerwca 2022 r., powołującą mnie do pełnienia obowiązków recenzenta w przewodzie doktorskim Pani mgr Marty Kędzierskiej, ubiegającej się o stopień naukowy doktora w dyscyplinie nauki biologiczne, przedkładam ocenę rozprawy doktorskiej.

Zgodnie z art. 13. ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. z 2017 r. poz. 1789 z późniejszymi zmianami), przygotowana przez Doktorantkę rozprawa doktorska w pełni odpowiada kryteriom wynikającym z ustawy o stopniach naukowych i tytule naukowym, a w szczególności:

1. rozprawa doktorska Pani Mart Kędzierskiej pt. „Ocena właściwości biologicznych modyfikowanych kompozytów alginianowych oraz chitozanowo-celulozowych jako potencjalnych czynników przyspieszających proces gojenia ran”, przygotowana pod opieką naukową pani dr hab. Katarzyny Miłowskiej, prof. uczelni, stanowi oryginalne rozwiązanie problemu naukowego, wykazuje ogólną wiedzę teoretyczną Kandydatki w dyscyplinie nauki biologiczne oraz umiejętność samodzielnego prowadzenia pracy naukowej przez Doktorantkę,
2. rozprawa doktorska ma formę spójnego tematycznie zbioru czterech artykułów opublikowanych w czasopismach naukowych, określonych przez ministra właściwego do spraw nauki na podstawie przepisów dotyczących finansowania nauki,
3. rozprawa doktorska stanowi samodzielną i wyodrębnioną część pracy zbiorowej, którą stanowią trzy oryginalne publikacje i jedna publikacja przeglądowa, wykazującą indywidualny wkład kandydatki przy opracowywaniu koncepcji, wykonywaniu części eksperymentalnej, opracowaniu i interpretacji wyników tej pracy.

Na podstawie Rozporządzenia Ministra Nauki i Szkolnictwa Wyższego z dnia 19 stycznia 2018 r. w sprawie szczegółowego trybu i warunków przeprowadzania czynności w przewodzie doktorskim, w postępowaniu habilitacyjnym oraz w postępowaniu o nadanie tytułu profesora, przedstawiam recenzję dysertacji zawierającą szczegółowo uzasadnioną ocenę spełniania przez rozprawę doktorską warunków określonych w art. 13 ust. 1 ustawy. Ponadto, przedstawiam uwagi i spostrzeżenia merytoryczne dotyczące indywidualnego wkładu kandydatki w powstanie tej pracy, w tym przy





opracowywaniu koncepcji, wykonywaniu części eksperymentalnej, opracowaniu i interpretacji wyników tej pracy.

Rozpoczynając ocenę przedstawionej rozprawy doktorskiej, należy podkreślić aktualność tematu, wpisującego się w krajowy i światowy trend prowadzonych badań. Medycyna regeneracyjna stanowi wspólny mianownik dla wielu specjalizacji medycznych – ortopedii, dermatologii, okulistyki, onkologii, urologii itd. Łączy wiedzę specjalistów z różnych dziedzin: inżynierii biomedycznej, medycyny, biotechnologii oraz stanowi aktualny obszar badawczo-rozwojowy dla wielu ośrodków naukowych. Głównym celem ogólnie pojętej medycyny regeneracyjnej jest bowiem naprawa, odtworzenie, regeneracja tkanek i narządów, które uległy uszkodzeniu w wyniku choroby, wady wrodzonej lub urazu ale i procesu starzenia się organizmu. Osiągnięcia, które uzyskano do tej pory dają ogromne nadzieje pacjentom, dla których brakuje rozwiązań terapeutycznych wśród obecnie stosowanych leków czy terapii.

Poszukiwanie nowych materiałów biomedycznych, którymi zajmuje się inżynieria biomedyczna, może stanowić podstawę ukierunkowanego leczenia jako istotny priorytet badań naukowych w skali kraju i świata. W tym względzie, zwrócenie uwagi przez Doktorantkę na modyfikowane kompozyty alginianowe oraz chitozanowo-celulozowe, jako materiały biomedyczne w terapii determinującej efektywność proces gojenia się ran, potwierdzają słuszność i znaczenie podjętego przez Doktorantkę tematu badawczego. Szczególnie istotna staje się więc identyfikacja nowych biomateriałów stanowiących wszechstronną, wielofunkcyjną i przestrajalną platformę do projektowania odpowiednich środowisk pozakomórkowych, zdolnych do aktywnego przeciwdziałania infekcjom i stanom zapalnym, promując jednocześnie regenerację tkanek i przebudowę blizn. Wykazano bowiem, że rodzaj modyfikacji biokompozytów, istotnie wpływa na ich właściwości biologiczne.

Przedstawiona mi do oceny rozprawa doktorska ma formę spójnego tematycznie zbioru czterech artykułów: jednej publikacji przeglądowej i trzech publikacji oryginalnych z sumarycznym IF 20,603 i punktacją MEiN 460 pkt., tj.:

1. **Kędziarska Marta**, Miłowska Katarzyna (2019) Zastosowanie biomateriałów na bazie chitozanu w leczeniu trudno gojących się ran. *Postępy Higieny i Medycyny Doświadczalnej*, 73: 768-781.
2. Blilid Sara, **Kędziarska Marta**, Miłowska Katarzyna, Wrońska Natalia, El Achaby Mounir, Katir Nadia, Belamie Emmanuel, Alonso Bruno, Lisowska Katarzyna, Lahcini Mohammed, Bryszewska Maria, El Kadib Abdelkrim (2020) Phosphorylated Micro- and Nanocellulose-Filled Chitosan Nanocomposites as Fully Sustainable, Biologically Active Bioplastics. *ACS Sustainable Chemistry & Engineering*, 8(50):18354-18365.
3. **Marta Kędziarska**, Sara Blilid, Katarzyna Miłowska, Joanna Kołodziejczyk-Czepas, Nadia Katir, Mohammed Lahcini, Abdelkrim El Kadib, Maria Bryszewska (2021) Insight into Factors Influencing Wound Healing Using Phosphorylated Cellulose-Filled-Chitosan Nanocomposite Films. *International Journal of Molecular Sciences*, 22,11386.
4. **Marta Kędziarska**, Nisrine Hammi, Joanna Kolodziejczyk-Czepas, Nadia Katir, Maria Bryszewska, Katarzyna Miłowska, Abdelkrim El Kadib (2022) Glassy-like Metal Oxide Particles Embedded on Micrometer Thicker Alginate Films as Promising Wound Healing Nanomaterials. *International Journal of Molecular Sciences*, 23, 5585.

Moja recenzja dotyczy oceny samodzielnej i wyodrębnionej części pracy zbiorowej, która przedstawia ocenę właściwości biologicznych wybranych biomateriałów, jako potencjalnych czynników przyspieszających proces gojenia ran. Praca powstała bowiem we współpracy z naukowcami z Euro-Mediterranean University of Fes w Maroku, Mohammed VI Polytechnic University w Benguerir w





Maroku, Cafı Ayyad Univesity w Marrakech w Maroku, Institut Charles Gerhardt Montpellier we Francji oraz z Katedry Mikrobiologii Przemysłowej i Biotechnologii UŁ.

Indywidualny wkład Doktorantki w powstanie rozprawy doktorskiej dotyczył współdziałania w opracowywaniu koncepcji pracy, w tym badań biologicznych, zaplanowania i wykonywania części eksperymentalnej, opracowania, analizy i interpretacji wyników z danymi z zebranego piśmiennictwa. Doktorantka określiła swój udział procentowy w powstanie publikacji przeglądowej na 80% (publikacja 1), 25%, 50% i 65% w poszczególnych publikacjach oryginalnych (publikacje 2, 3, 4).

Pomimo wielodyscyplinarnego charakteru, dysertacja przedstawiona jest w sposób spójny i została bardzo dobrze udokumentowana na każdym jej etapie. Dodatkowo, w jej skład weszły nieopublikowane dotąd wyniki eksperymentu działania kompozytów chitozanowo-celulozowych na poziom glikozaminoglikanów w fibroblastach.

W mojej ocenie, powierzona mi rola recenzenta dysertacji doktorskiej jest wyłącznie formalna. Wszystkie publikacje zostały poddane wcześniej rygorystycznej procedurze recenzowania w renomowanych i wysoko punktowanych czasopismach specjalistycznych o zasięgu międzynarodowym.

Przedstawiona mi do oceny praca doktorska zawiera poszczególne części: spis publikacji stanowiących podstawę pracy doktorskiej; omówienie celu naukowego i uzyskanych wyników zawierające wprowadzenie, cel pracy, hipotezę badawczą i omówienie prac wchodzących w skład dysertacji, podsumowanie, wnioski oraz piśmiennictwo uzupełniające; streszczenie w języku polskim i angielskim. Dysertacja, oprócz kopii czterech publikacji stanowiących spójny tematycznie zbiór, zawiera oświadczenia współautorów z podanym wkładem procentowym w przygotowanie każdej z publikacji oraz dorobek naukowy Doktorantki.

Dysertację przygotowano bardzo starannie pod względem edytorskim, a prace oryginalne wchodzące w zakres rozprawy doktorskiej, opisano w sposób przejrzysty i interesujący. Część ta potwierdza bardzo dobre przygotowanie pani mgr Marty Kędzierskiej do prowadzonych przez nią badań, jako uzupełnienie do przedstawionych czterech publikacji. Należy jednak nadmienić, że zdaniem recenzenta, informacje, które dotyczą zastosowania biomateriałów na bazie chitozanu w leczeniu ran, które Doktorantka opublikowała w pracy przeglądowej, przedstawione są w tej części dysertacji w sposób niewystarczający. Zakładając potencjalnie aplikacyjny charakter prowadzonych badań, istotne wydaje się wskazanie w opisie pracy doktorskiej, dostępnych komercyjnie opatrunków na bazie chityny i chitozanu i/lub innych polisacharydów analizowanych przez Doktorantkę, tj. modyfikowanych alginianów.

Autorka dysertacji zaplanowała szczegółowo zakres prac badawczych, a celem jej pracy była ocena właściwości biologicznych dwóch grup modyfikowanych biokompozytów: chitozanowo-celulozowych (7 biokompozytów – 2 i 3 publikacja) i alginianowych modyfikowanych tlenkami metali (11 biokompozytów - 4 publikacja) z wykorzystaniem wybranych linii ludzkich komórek skóry: fibroblastów BJ, keratynocytów KERTr, ludzkich erytrocytów oraz osocza. Doktorantka analizowała ich właściwości hemotoksyczne, cytotoksyczne oraz genotoksyczne; właściwości biologiczne kompozytów w kontekście działania na poszczególne etapy procesu gojenia ran, w tym wpływ materiałów na zewnątrzpochodny i wewnątrzpochodny szlak aktywacji krzepnięcia krwi, migrację komórek skóry i poziom glikozaminoglikanów oraz w kontekście stresu oksydacyjnego, w tym powstawanie reaktywnych form tlenu oraz ocena mitochondrialnego potencjału błonowego. Na uwagę zasługuje zaplanowanie, jak również szczegółowy opis metod badawczych z zakresu biofizyki, biochemii, biologii komórki. Wszystkie opisane metody są dobrane adekwatnie do prowadzonych analiz i zgodne ze sztuką prowadzenia analiz, co gwarantuje rzetelne i wiarygodne wnioskowanie.





Stąd, na podkreślenie zasługuje zastosowanie przez Doktorantkę nowoczesnych i wielokierunkowych metod badawczych, wymagających dużego doświadczenia i wiedzy badawczej.

W tym miejscu recenzentowi nasuwa się pytanie, czy i w jaki sposób do zrealizowania celów badawczych, opracowano, zwalidowano oraz zoptymalizowano pierwszy etap wszystkich eksperymentów, czyli inkubację badanych biokompozytów w różnych układach biologicznych in vitro i ex vivo. Chciałabym poprosić Doktorantkę o wyjaśnienia, czy modyfikowane biomateriały wykazywały homogenność jako natywne materiały oraz w trakcie badań biologicznych? Na jakiej podstawie wybrano rozmiar biokompozytów, który oddziaływał z układami biologicznymi, ilość komórek adherentnych i erytrocytów, objętość medium, objętość surowicy itp.? Wreszcie, jakie przesłanki warunkowały określony czas inkubacji w eksperymentach?

Realizując tak szeroko zakrojone badania, pani mgr Marta Kędzierska uzyskała wiele interesujących wyników. Wyniki zostały zaprezentowane jako podsumowanie rezultatów opublikowanych w poszczególnych trzech oryginalnych publikacjach oraz eksperymentu nieopublikowanego (poziom glikozaminoglikanów). Na podstawie przeprowadzonych analiz Doktorantka wyselekcjonowała najbardziej obiecujące biomateriały do potencjalnego zastosowania w charakterze wyrobów medycznych. Przedstawiła bowiem wniosek ze swoich badań, który jednoznacznie wskazuje, że wszystkie biokompozyty chitozanowe z modyfikowaną celulozą oraz alginianowe bez modyfikacji - Alg i z modyfikacją tlenkiem tytanu - Alg@(Ti-O-Ti)_n posiadają właściwości wspomagające proces gojenia ran i można rozważać ich zastosowanie w produkcji opatrunków na rany.

Celem wszystkich producentów wyrobów medycznych jest zapewnienie pacjentom maksymalnych korzyści przy jednoczesnym zminimalizowaniu poziomów ryzyka biologicznego. Wymaga to od nich spełnienia rygorystycznych wymagań dotyczących badań biozgodności, określonych przez lokalne i międzynarodowe organy regulacyjne. Biozgodność jest najczęściej używanym terminem opisującym odpowiednie wymagania biologiczne biomateriału lub biomateriałów stosowanych w wyrobach medycznych. Odnosząc się do wniosku z dysertacji oraz zdania z publikacji przeglądowej: „cyt. Inżynieria biomedyczna dotyczy wytwarzania i badania materiałów biozgodnych”, chciałabym poprosić Doktorantkę o odniesienie się do możliwości oraz sposobu zbadania biozgodności analizowanych przez nią biokompozytów, które posiadają właściwości wspomagające proces gojenia ran, jako potencjalnych wyrobów medycznych do rejestracji, zgodnie z normą ISO 10993.

Przytoczone z obowiązku recenzenta uwagi, w większości mające na celu uzupełnienie przedstawionej metodologii, wyników i wniosków badania, nie wpływają na pozytywną ocenę przedstawionej mi do oceny pracy doktorskiej. Pani mgr Marta Kędzierska wykonała ambitne i ciekawe badania, wymagające dużego zaangażowania w pracę laboratoryjną oraz efektywnego planowania pracy badawczej. Pani mgr Marta Kędzierska wykazała się również umiejętnością prowadzenia dyskusji naukowej w sposób bardzo wnikliwy i wymagający dużej wiedzy z zakresu inżynierii biomedycznej, biofizyki, biochemii, biologii komórki oraz wyciągania ze swoich badań kluczowych spostrzeżeń i wniosków.

Rozprawa doktorska mgr Marty Kędzierskiej wskazuje, że Doktorantka była bardzo dobrze merytorycznie przygotowana do podjęcia badań naukowych dotyczących badań biopolimerów w medycynie regeneracyjnej. Zastosowanie inżynierii biomedycznej do badań materiałów medycznych w modelowaniu struktur biologicznych i procesów fizjologicznych to niewątpliwie kierunek interdyscyplinarny, który znajduje swój związek z dyscypliną nauki biologiczne. Doktorantka wykazała cechy starannego i rzetelnego pracownika naukowego, który dba o wiarygodne przedstawienie wykonanych eksperymentów i uzyskanych wyników; który perfekcyjnie opanował warsztat naukowy. W sposób konsekwentny przeprowadziła badania, które poddane krytycznej ocenie recenzentów zyskały uznanie redaktorów i zostały opublikowane w czasopiśmie o zasięgu międzynarodowym.





Podsumowując stwierdzam, że przedłożona mi do oceny rozprawa doktorska mgr Marty Kędzierskiej stanowi oryginalne rozwiązanie problemu naukowego, wnoszącego istotne, nowe treści do rozwoju nauki oraz potwierdza bardzo wysoki poziom wiedzy Doktorantki w zakresie szerokiego wachlarza obszarów naukowych, które mieszczą się w dyscyplinie nauki biologiczne, ujętych w niniejszej rozprawie, a także w sposób niebudzący żadnych wątpliwości potwierdza jej umiejętność samodzielnego i odważnego prowadzenia pracy naukowej, tj. spełnia warunki określone w ustawie z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. z 2017 r. poz. 1789 z późniejszymi zmianami).

Wnoszę zatem do Wysokiej Komisji Uniwersytetu Łódzkiego do spraw stopni naukowych w dyscyplinie nauki biologiczne o dopuszczenie Kandydatki do dalszych etapów postępowania w sprawie nadania stopnia doktora.

Łódź, 2 września 2022r.

