



**Dr hab. Paweł Wydro**  
UNIWERSYTET JAGIELLOŃSKI w KRAKOWIE, WYDZIAŁ CHEMII  
Zakład Chemii Fizycznej i Elektrochemii  
Zespół Fizykochemii Powierzchni  
ul. Gronostajowa 2, 30-387 Kraków  
tel. (12) 686-25-19  
e-mail: wydro@chemia.uj.edu.pl

Kraków, 13.10.2017

***Recenzja rozprawy doktorskiej Pani mgr Yingdi Yan pt. „Investigation of implants in aspect of their adhesion to biological materials”***

Badania dotyczące właściwości powierzchni materiałów i metod modyfikowania tych właściwości mają kluczowe znaczenie z punktu widzenia przygotowywania trwałych i bezpiecznych implantów. Materiały takie, oprócz odpowiedniej trwałości mechanicznej i wytrzymałości, muszą charakteryzować się optymalną biotolerancją. W świetle ostatnich doniesień literaturowych wydaje się, że skutecznym kierunkiem do zapewnienia wyżej wspomnianej właściwości – biokompatybilności – może być użycie do modyfikowania powierzchni, związków występujących naturalnie w organizmie np. fosfolipidów. Związki te stanowią naturalny budulec błon biologicznych otaczających ludzkie komórki, stąd ich umieszczenie na powierzchni materiału może skutkować wyeliminowaniem niekorzystnych oddziaływań implant – tkanki ludzkie. Z drugiej strony osadzenie lipidów na powierzchni materiału może znaczny sposób zmieniać inne jego właściwości, czyniąc dany materiał nieprzydatnym do określonego zastosowania. Wyzwaniem zatem jest zweryfikowanie, w jaki sposób modyfikować powierzchnie materiałów, w sposób zapewniający ich optymalne właściwości i równocześnie biokompatybilność. Tematyka badań realizowanych w ramach recenzowanej pracy doktorskiej wpisuje się doskonale w ten właśnie nurt badawczy.

Praca doktorska mgr Yingdi Yan wykonana została na Wydziale Chemii Uniwersytetu Marii Curie-Skłodowskiej w Katedrze Chemii Fizycznej w Zakładzie Zjawisk Międzyfazowych pod kierunkiem Pani dr hab. Aleksandry Szcześ. Rozprawa doktorska zredagowana została w języku angielskim, na 190 stronach maszynopisu z zachowaniem klasycznego i przejrzystego podziału na przegląd literaturowy i część eksperymentalną. Część Literaturowa pracy poprzedzona została krótkim wprowadzeniem, w którym Autorka pracy nakreśliła zasadność podjętych badań jak również sformułowała najważniejsze cele

badawcze. Pierwsza część pracy, w której Autorka dokonała przeglądu literatury podzielony został na 4 główne rozdziały. W pierwszym z nich autorka opisała budowę i funkcję błon komórkowych, historię badania ich struktury i składu, przedstawiła klasyfikację lipidów, ich zdolność do agregacji w środowisku wodnym z uwzględnieniem rodzajów tworzonych agregatów w zależności od tzw. krytycznego parametru upakowania, a także omówiła układy stosowane w wytwarzaniu modelowych membran. W drugim rozdziale mgr Y. Yan przedstawiła zastosowanie tytanu i jego stopów jako implantów metalicznych oraz hydroksyapatytu będącego z kolei materiałem mineralnym wykorzystywanym w implantologii. Ponadto Autorka omówiła metody stosowane w modyfikacji powierzchni wyżej wymienionych materiałów. Osobny rozdział pracy poświęcony został modyfikacji powierzchni z użyciem polimerów i wytworzeniem na powierzchni materiału tzw. szczotek polimerowych, które mogą zapewnić lepszą biogodność stosowanych implantów zapobiegając jednocześnie występowaniu niekorzystnego zjawiska adsorpcji białek i agregacji płytek krwi na powierzchni implantów. Ostatni rozdział poświęcony został metodom pomiaru kąta zwilżania a także sposobom obliczania swobodnej energii powierzchniowej ciał stałych zarówno w formie litej jak i proszkowej. Część literaturowa pracy przygotowana została w oparciu o 260 publikacji naukowych z czego przeważającą część stanowią prace, które ukazały się po 2000 roku. Prezentowane w tej części pracy zagadnienia zostały jasno i dość wyczerpująco omówione, co pozwala mi stwierdzić, że Doktorantka posiada dobrą znajomość aktualnego stanu wiedzy w obszarze związanym z tematyką badań prowadzonych w ramach pracy doktorskiej. Jednocześnie uważam, że ta część pracy jest nieco za długa (58 stron) i Autorka mogła śmiało pominąć np. zagadnienia związane z historią odkrycia dwuwarstwowej struktury biomembran oraz tak szczegółową charakterystykę ich budowy, składu i funkcji. Oczywiście nie formułuję tego jako formalnego zarzutu, gdyż jak wiadomo jest to bardzo subiektywna ocena, która zawsze zależy od wiedzy i upodobań czytelnika.

Część eksperymentalna pracy poprzedzona jest krótkim rozdziałem, w którym Doktorantka przedstawiła cele szczegółowe swoich badań i pokrótce nakreśliła sposób ich realizacji. W części eksperymentalnej pracy Autorka przedstawiła stosowane materiały i odczynniki, opisała zastosowane metody badawcze, wykorzystaną aparaturę wraz z opisem procedur eksperymentalnych. Należy podkreślić, że liczba zastosowanych przez mgr Y. Yan technik badawczych jest imponująca (12) i wskazuje na bardzo szeroki zakres przeprowadzonych badań jak również ich interdyscyplinarny charakter.

Rozdział 8 części eksperymentalnej obejmuje badania topografii powierzchni i wyznaczenie swobodnej energii powierzchniowej stopu Ti-6Al-4V modyfikowanego mono- i dwuwarstwami 1,2-dipalmitoilo-*sn*-glicero-fosfocholiny utworzonymi za pomocą różnych technik, a także eksperymenty związane z badaniem stabilności tych układów. W kolejnym rozdziale Autorka przedstawiła i omówiła wyniki badań właściwości elektrokinetycznych i zwilżalności hydroksyapatytu modyfikowanego warstwami lipidowymi (utworzonymi z 1,2-dipalmitoilo-*sn*-glicero-fosfocholiny). Natomiast ostatni rozdział części eksperymentalnej pracy poświęcony został opisowi i analizie wyników badań dotyczących hydrofilowości i odporności na adsorpcję białek warstwy polimerowej uzyskanej metodą powierzchniowo inicjowanej Cu(0) kontrolowanej polimeryzacji rodnikowej.

W tej części pracy mgr Yingdi Yan nie tylko zaprezentowała wyniki swoich badań, lecz również je przedyskutowała na tle dostępnych danych literaturowych. Każdy z powyższych rozdziałów zakończony jest, krótkim podsumowaniem, zawierającym najważniejsze wnioski sformułowane na podstawie badań zaprezentowanych w danym rozdziale. Ponadto, wnioski wywiedzione ze wszystkich badań przeprowadzonych w ramach pracy doktorskiej Autorka zebrała w osobnym rozdziale dysertacji. Praca zakończona jest wykazem najważniejszych osiągnięć Doktorantki, po którym następuje spis cytowanej literatury a następnie krótkie podsumowanie w języku angielskim i polskim.

W tym miejscu pragnę zaznaczyć, że wyniki otrzymane w ramach niniejszej dysertacji w znacznym stopniu poszerzają wiedzę w zakresie powierzchniowej modyfikacji materiałów stosowanych w implantologii oraz przewidywaniu ich biostabilności, jak również modelowaniu odpowiedzi organizmu na wszczepiany materiał.

Do najważniejszych osiągnięć doktorantki zaliczyłbym:

1. Wykazanie, że w przypadku niemodyfikowanej powierzchni stopu Ti-6Al-4V oddziaływania elektrono-donorowe wzrastają wraz ze zmniejszaniem chropowatości powierzchni. Natomiast oddziaływania dyspersyjne nie zależą od topografii powierzchni i zmian chemicznych.
2. Wykazanie, że warstwy lipidowe, niezależnie od techniki ich osadzenia na powierzchni metalicznego stopu, wykazują niską stabilność.
3. Wykazanie, że pokrycie powierzchni hydroksyapatytu warstwą 1,2-dipalmitoilo-*sn*-glicero-fosfocholiny powoduje wzrost swobodnej energii powierzchniowej.

4. Wykazanie, że pokrycie powierzchni ciała stałego warstwą polimeru, poli(2-metakryloiloksyetylo fosforylocholino) pozwala zapobiec niepożądanemu adsorpcji białka
5. Dowiedzenie, że właściwości przeciwporostowe wytworzonej warstwy polimerowej zależą nie tylko od wartości swobodnej energii powierzchniowej i topografii powierzchni, ale także od konformacji łańcuchów polimerowych.

Warto również zwrócić uwagę na staranne przygotowanie pracy przez Autorkę, które przejawia się w jakości przedstawionych grafik, tabel i schematów. W trakcie lektury pracy napotkałem kilka błędów literowych, których nie będę tu nawet wymieniał gdyż uważam, że w tak długich opracowaniach (190 stron) są one właściwie nie do uniknięcia. Jednocześnie, z obowiązku recenzenta, chciałbym wskazać pewne nieścisłości i sformułować kilka uwag polemicznych:

1. Wzór przedstawiający całkowitą objętość miceli, przedstawiony na stronie 17 jest, w świetle przyjętych oznaczeń, niepoprawny.
2. Przedstawiona na stronie 19, klasyfikacja stanów monowarstw jest bardzo nieścisła. Fazy gazowej („gas-like”) w żadnym wypadku nie można nazwać cieczą rozprężoną (liquid-expanded phase, LE). Podobnie stan stały („solid-like” state) nie odpowiada stanowi cieczy skondensowanej (liquid-condensed state, LC).
3. Na stronie 76, Autorka definiuje parametr  $a$  jako rozmiar cząstki, jednakże parametr ten nie pojawia się w żadnym ze wzorów przytoczonych przez autorkę w tym paragrafie.
4. Dlaczego wytwarzając dwuwarstwy lipidowe na powierzchni stopu Ti-6Al-4V, nie zastosowano techniki obejmującej nanoszenie zawiesiny liposomów na powierzchnię ciała stałego w miejsce, bardzo mało skutecznej, metody nanoszenia roztworu lipidów w rozpuszczalniku organicznym?
5. W rozdziale dotyczącym modyfikacji powierzchni hydroksyapatytu (HA) autorka pisze o adsorpcji liposomów na powierzchni HA. Natomiast nie wyjaśnia co dalej dzieje się z tymi liposomami. Czy po ich zaadsorbowaniu mamy do czynienia z warstwą liposomów związanych z powierzchnią HA?
6. Nie jest dla mnie jasne dlaczego reakcję powierzchniowo inicjowanej Cu(0) kontrolowanej polimeryzacji rodnikowej prowadzono na powierzchni SiO<sub>2</sub>. Czy nie

lepiej byłoby zaimplementować tę reakcję do modyfikacji powierzchni stopu Ti-6Al-4V?

Chciałbym, w tym miejscu zaznaczyć, że powyższe uwagi, mają charakter polemiczny i nie wpływają na bardzo pozytywną ocenę całej pracy. Dlatego, w mojej ocenie praca doktorska Pani mgr Yingdi Yan pt. „*Investigation of implants in aspect of their adhesion to biological materials*” spełnia wszystkie zwyczajowe i prawne kryteria stawiane pracom doktorskim zgodnie z artykułem 13 ustawy z dn. 14.03.2003 z późniejszymi zmianami *O stopniach naukowych i tytule naukowym oraz stopniach i tytule naukowym w zakresie sztuki* (Dz. U. z 2016 r. poz. 882 ze zmianą w Dz. U. z 2016 r. poz. 1311) i wnioskuję do Rady Wydziału Chemii Uniwersytetu Marii Curie-Skłodowskiej o dopuszczenie Doktorantki do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Jednocześnie biorąc pod uwagę dużą wartość naukową uzyskanych wyników, które zostały już w większości opublikowane w postaci 4 artykułów naukowych w uznanych specjalistycznych czasopismach naukowych (Materials Science and Engineering C, Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects i Surface Innovations), spośród których w trzech Pani mgr Yingdi Yan jest pierwszym autorem, wnoszę do Wysokiej Rady o wyróżnienie niniejszej pracy doktorskiej.



Paweł Wydro