



Zachodniopomorski
Uniwersytet
Technologiczny
w Szczecinie



Department of Polymer
and Biomaterials Science

Al. Piastów 45, 71-311 Szczecin, Poland

prof. dr hab. inż. Mirosława El Fray

tel: (+48) 91 499 48 28

fax: (+48) 91 499 40 98

Email: mirfray@zut.edu.pl

Recenzja pracy doktorskiej Mohammad Ali Haghighat Bayan

**zatytułowanej „Stimuli-responsive polymer nanomaterials
for biomedical applications”**

**zrealizowanej w Instytucie Podstawowych Problemów Techniki PAN
pod kierunkiem promotora Dr. Hab. Filippo Pierini
i promotora pomocniczego Dr. Pawła Napierskiego**

Przedłożona do recenzji rozprawa doktorska napisana jest w formie przewodnika po zbiorze pięciu (czterech opublikowanych plus jeden w druku) powiązanych tematycznie artykułów naukowych, w których Doktorant zawarł najistotniejsze wyniki z przeprowadzonych prac badawczych. Przewodnik składa się z 10 głównych rozdziałów dotyczących wprowadzenia do tematu pracy (rozdziały 1-6), celu badań (rozdział 7) oraz podsumowania publikacji wchodzących w skład cyklu wydawniczego rozprawy doktorskiej (rozdziały 8-1 i 8-2). Rozdział 10 zawiera podsumowanie źródeł literaturowych cytowanych przez Autora. Pracę rozpoczyna streszczenie w języku angielskim (brakuje jednak streszczenia w języku polskim), następnie zamieszczono kopie oryginalnych publikacji oraz oświadczenia Doktoranta o wkładzie własnym w wykonanie badań laboratoryjnych i wkładzie w przygotowanie publikacji.

Recenzja ta zawiera merytoryczną i naukową ocenę problemu, który Doktorant zdecydował się rozwiązać, a także ocenę umiejętności formułowania problemów badawczych, stawiania hipotez, doboru i zastosowania odpowiedniej metodologii oraz analizy wyników przeprowadzonych badań.

Problem badawczy i aktualność tematu pracy

Nanotechnologia i różne platformy nanomateriałowe oferują innowacyjne narzędzia do rozwiązywania problemów biomedycznych. Elektroprzędzenie jest łatwą metodą wytwarzania nanometrycznych włókien o dużej powierzchni, regulowanej porowatości i funkcjonalności. Możliwość włączenia różnych składników, takich jak nanocząsteczki i bioaktywne cząstki do roztworów polimerowych sprawia, że elektroprzędzone włókna (maty) są atrakcyjnymi wielofunkcyjnymi platformami do długotrwałego dostarczania leków, selektywnej filtracji i nie tylko. Materiały reagujące na bodźce oferują inne interesujące podejście do projektowania innowacyjnych materiałów do zastosowań medycznych ze względu na ich zdolność do ulegania odwracalnym zmianom właściwości fizycznych lub chemicznych (kształt, temperatura, przewodnictwo itp.) pod wpływem różnych bodźców (światło, temperatura, pH, pole elektryczne lub magnetyczne). Zainteresowanie Doktoranta skupiło się na dwóch różnych problemach medycznych: zwalczaniu infekcji i nieskutecznym dostarczaniu leków związanym z ich skutkami ubocznymi.

Dlatego celem pracy było opracowanie i scharakteryzowanie nowych maseczek ochronnych na bazie nanowłókien zawierających światłoczułe nanostruktury o właściwościach przeciwdrobnoustrojowych. Ponadto opracowano innowacyjne nanomateriały w postaci nanowłókien typu rdzeń-powłoka (*core-shell*) do trwałego i kontrolowanego dostarczania leków. Cel badawczy jest zatem bardzo aktualny i koncentruje się na klasycznym elektroprzędzeniu i współosiowym elektroprzędzeniu jako podstawowych technikach wytwarzania w celu opracowania innowacyjnych platform nanomateriałów do zastosowań biomedycznych. W przedłożonej rozprawie brakuje jednak jasno sformułowanych hipotez badawczych, które Doktorant miałby udowodnić w swojej pracy.

Analiza doboru technik eksperymentalnych i metodyki badawczej

Kluczową techniką wykorzystaną w pracy Doktoranta było elektroprzędzenie. Ta eksperymentalna technika jest dobrze ugruntowanym procesem, szczególnie w Instytucie Podstawowych Problemów Techniki PAN. W celu opracowania przeciwdrobnoustrojowych mat włóknistych z powodzeniem zastosowano nanocząstki plazmoneczne oferujące zdolność inaktywacji bakterii na żądanie za pomocą promieniowania w bliskiej podczerwieni (NIR) i promieniowania słonecznego. Ponadto zastosowano współosiowe elektroprzędzenie w celu

włączenia modelowych cząsteczek naśladujących środki terapeutyczne do rdzenia, umożliwiając w ten sposób trwałe i kontrolowane uwalnianie.

Doktorant wykorzystał szereg najnowocześniejszych metod badawczych do zbadania wytworzonych nanostruktur oraz scharakteryzowania struktury i właściwości materiałów, w tym skaningową mikroskopię elektronową, spektroskopię w podczerwieni, różnicową kalorymetrię skaningową, testy mechaniczne oraz badania biologiczne *in vitro* z wykorzystaniem różnych linii komórkowych oraz bakterii. Doktorant przeprowadził szereg badań mających na celu wyjaśnienie wpływu struktur plazmonicznych, takich jak nanoprety złota (AuNR), barwniki zieleni indocyjaninowej (ICG) i rodaminy-B (RhB) na właściwości fizykochemiczne i biologiczne mat nanowłóknistych o potencjalnym zastosowaniu w maseczkach ochronnych. Doktorant dobrze porusza się w tematyce rozprawy, a metody i techniki badawcze typowe dla dyscyplin inżynierskich i biologicznych zostały umiejętnie dobrane.

Podsumowując, należy stwierdzić, że zastosowane techniki eksperymentalne i metody badawcze zostały dobrane trafnie i odzwierciedlają bardzo bogaty, eksperymentalny charakter rozprawy.

Analiza wyników przeprowadzonych badań i elementy nowości w pracy

Pandemia COVID-19 i rozprzestrzenianie się wirusa SARS-CoV-2 wyraźnie wskazały na pilną potrzebę opracowania skutecznych środków ochrony osobistej nie tylko do ochrony użytkowników, ale także do walki z nowymi wirusami. Doktorant poświęcił dwa z pięciu artykułów przeglądowi stanu wiedzy i aktualnych rozwiązań obecnych w klasycznych i nowej generacji maseczkach ochronnych. Stwierdzono (*ACS Applied Materials & Interfaces*, 2022), że nanotechnologia niesie ze sobą wielką obietnicę dla wielofunkcyjnych i reagujących na bodźce maseczek ochronnych. Koncepcja opracowania materiałów filtracyjnych wykazujących właściwości przeciwdrobnoustrojowe i przeciwwirusowe skłoniła Doktoranta do zaprojektowania programu badawczego opartego na włóknach elektroprzędzonych zawierających struktury reagujące na bodźce.

Wyniki oryginalnych prac badawczych zostały podsumowane w trzech opublikowanych artykułach. W pracy opublikowanej w *Biomaterials Science*, 2024, nanoprety złota (AuNR), fototermiczne i fotodynamiczne nanostruktury plazmoniczne, zostały wbudowane pomiędzy elektroprzędzone nanowłókna poli(akrylonitrylu) (PAN) i osadzone jako zewnętrzna warstwa masek ochronnych. AuNR aktywowały właściwości antybakteryjne

poprzez ekspozycję na światło NIR i wyeliminowały 99,5% bakterii, podczas gdy morfologia nanowłókien poprawiła skuteczność filtracji cząstek i bakterii prawie dwukrotnie.

Dalsze badania opublikowane w *Advanced Materials Technologies*, 2024, koncentrowały się na zastosowaniu biodegradowalnego polimeru, poli(kwasu 3-hydroksymasłowego-co-3-hydroksywalerianowego)(PHBV) do elektroprzędzenia i włączenia reagującego na światło barwnika zieleni indocyjaninowej (ICG). Skuteczność antybakteryjna została przetestowana i udowodniona w warunkach fototermicznych pod kątem generowania reaktywnych form tlenu (*ang. reactive oxygen species, ROS*) dla mat elektroprzędzonych osadzonych na масечkach ochronnych i stosowanych jako warstwa zewnętrzna i środkowa.

Wreszcie, stosując współosiowe elektroprzędzenie, przygotowano nanowłókna typu rdzeń-powłoka wytworzone z poli(alkoholu winylowego) (PVA) i poli(kwasu mlekowego-co-glikolowego) (PLGA) i ozdobiono je nanoprecikami złota (AuNR) i barwnikiem Rhodamina-B (RhB). Praca opublikowana w *Journal of Polymer Science*, 2023, wykazała zwiększone uwalnianie RhB pod wpływem promieniowania NIR. Co więcej, inkorporacja AuNR umożliwiła znaczne wytwarzanie ciepła w świetle NIR, ułatwiając kontrolowane i długotrwałe uwalnianie modelowego leku (barwnika).

Na podstawie przeprowadzonych badań można stwierdzić, że zastosowana metoda elektroprzędzenia doskonale nadaje się do inkorporacji nanostruktur plazmonicznych i fototermicznych, takich jak AuNR i ICG wrażliwych na bodźce zewnętrzne, takie jak promieniowanie NIR i słoneczne, wyzwalające właściwości antybakteryjne podczas osadzania na масечkach ochronnych. Co więcej, metoda wytwarzania nanowłókien typu *core-shell* z hydrofilowych i hydrofobowych polimerów pozwoliła na włączenie AuNR i RhB w celu osiągnięcia trwałego uwalniania pod wpływem bodźców zewnętrznych. Badania biologiczne skoncentrowane na aktywności przeciwbakteryjnej i cytotoksyczności wskazują na duży potencjał wytworzonych materiałów elektroprzędzonych do zastosowania jako масечki ochronne lub systemy dostarczania leków.

Należy podkreślić, że Doktorant wykazał się dużą umiejętnością wnikliwej analizy wyników przeprowadzonych badań oraz ich prawidłową interpretacją.

Uwagi dyskusyjne

Recenzowana praca koncentruje się na nanomateriałach polimerowych reagujących na bodźce do konkretnych zastosowań medycznych, głównie масек ochronnych i ogólnie systemów dostarczania leków. Doktorant zajmował się projektowaniem i wytwarzaniem

nanowłókien elektroprzędzonych modyfikowanych różnymi nanostrukturami oraz dogłębną analizą wpływu nanostruktur plazmonicznych i fototermicznych na właściwości biologiczne, zwłaszcza aktywność przeciwdrobnoustrojową, po napromieniowaniu NIR i promieniowaniem słonecznym po osadzeniu na maseczkach ochronnych. Co więcej, nanowłókna typu *core-shell* zawierające nanostruktury AuNR i RhB wykazały trwałe uwalnianie pod wpływem bodźców zewnętrznych. Dyskusja uzyskanych wyników badań i wnioski są dobrze sformułowane, a wyniki zostały opublikowane w trzech oryginalnych artykułach w czasopiśmie o uznanej renomie naukowej oraz w dwóch artykułach przeglądowych (z czego jeden ukaże się w 2025 roku).

Drobną uwagą jest to, że w rozprawie brakuje obowiązkowego streszczenia w języku polskim (zostało ono dostarczone w dokumentacji, ale powinno być również uwzględnione jako errata w pisemnej wersji rozprawy). Ponadto, jeśli *Supporting Information* było integralną częścią artykułu, to również powinno być dołączone do rozprawy.

Problem uwalniania ICG z wody w ciągu 5 minut rodzi pytanie o utrzymanie aktywności antybakteryjnej w rzeczywistych warunkach – jak długo ten efekt zostanie utrzymany, skoro zaleca się zmianę medycznej maski ochronnej po 2 godzinach użytkowania w warunkach szpitalnych?

Kolejne pytanie dotyczy aktywności fototermicznej środkowej warstwy zawierającej ICG w masce ochronnej – proszę o szczegółowe wyjaśnienie tego zjawiska.

Doktorant wykazał aktywność przeciwbakteryjną zmodyfikowanych masek w celu zwalczania szeroko rozpowszechnionych infekcji, takich jak niedawny wirus SARS-CoV-2 (wiele uwagi poświęcono temu zagadnieniu w dwóch artykułach przeglądowych). Nie przeprowadzono jednak żadnych eksperymentów w celu wykazania skuteczności nowych materiałów w tym kierunku. Jak doktorant zaprojektowałby protokół eksperymentalny, aby udowodnić skuteczność przeciwwirusową?

Podsumowując, nie wnoszę zasadniczych uwag do interpretacji wyników i sposobu przeprowadzenia badań, a drobne błędy nie obniżają jakości przedstawionej rozprawy.

Wnioski

W świetle uzyskanych wyników stwierdzam, że przedłożona do recenzji rozprawa doktorska mgra. Mohammeda Ali Haghghat Bayana pt. „*Stimuli-responsive polymer nanomaterials for biomedical applications*” spełnia warunki określone w ustawie z dnia 20

lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (art. 192 ust. 2, Dz. U. poz. 1668, z późn. zm.) oraz art. 180 ustawy z dnia 3 lipca 2018 r. Przepisy wprowadzające ustawę – Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. poz. 1669, z późn. zm.), w związku z czym rekomenduję przyjęcie rozprawy doktorskiej, a Pana Mohammeda Ali Haghighat Bayan o dopuszczenie do dalszych etapów przewodu doktorskiego oraz do publicznej obrony.

Mirosława El Fray



Szczecin, 17.01.2025 r.