

Łódź, dn. 09.11.2023 r.

Dr hab. inż. Dorota Bociąga, prof. uczelni  
Zakład Inżynierii Biomedycznej i Materiałów Funkcjonalnych  
Instytut Inżynierii Materiałowej  
Wydział Mechaniczny Politechniki Łódzkiej  
ul. Stefanowskiego 1/15, 90-537 Łódź, Polska

## **Recenzja rozprawy doktorskiej**

**mgr inż. Żanety Góreckiej**

pt. „Biodegradable Composite Materials for Implantable Fiducial Markers”

(„Biodegradowalne materiały kompozytowe na implantowalne znaczniki  
medyczne”)

Promotor: Prof. dr hab. inż. Wojciech Świąszkowski

Promotor pomocniczy: Dr inż. Emilia Choińska

Niniejsza recenzja została wykonana na zamówienie Wydziału Inżynierii Materiałowej  
Politechniki Warszawskiej.

## 1. UWAGI OGÓLNE O TEMATYCE ROZPRAWY

---

### 1.1. Znaczenie problematyki podjętej w recenzowanej rozprawie

Recenzowana rozprawa doktorska pt. „Biodegradowalne materiały kompozytowe na implantowalne znaczniki medyczne” dotyczy ważnej oraz bardzo aktualnej tematyki związanej z procedurami leczenia, jakimi są radioterapia oraz operacje. Działania badawcze Pani mgr inż. Żanety Góreckiej skoncentrowane są na opracowaniu nowych rozwiązań materiałowych na znaczniki odniesienia (z ang. *Fiducial Markers, FMs*), które są wykorzystywane do oznaczania marginesów zmian nowotworowych. Te małe implanty wpływają na precyzję i dokładność stosowanych procedur leczenia. Odpowiednie właściwości materiałów, z których są one wykonane, stanowią nie tylko o skuteczności prowadzonej terapii, ale również o bezpieczeństwie i komforcie pacjenta podczas leczenia. W obecnie rozwijanych procedurach operacyjnych sterowanych obrazem na znaczeniu zyskuje możliwość ich bezpiecznej wizualizacji np. poprzez wykorzystanie obrazowania fluorescencji w bliskiej podczerwieni (z ang. *near infra-red fluorescence, NIRF*). W związku z tym, opracowanie materiałów do wytwarzania tzw. biomodalnych znaczników odniesienia (pozwalających na obrazowanie rentgenowskie oraz bazujące na bliskiej podczerwieni) o sztywności zbliżonej do sztywności tkanek miękkich, odpowiednim współczynnikiem pochłaniania promieniowania oraz zdolności do biodegradacji, stanowi obszar badań jak najbardziej aktualny i istotny z aplikacyjnego punktu widzenia. To właśnie tej tematyki dotyczą opracowania publikacyjne przedstawione przez mgr inż. Żanetę Górecką jako dorobek wpisujący się recenzowaną rozprawę doktorską. Mając na uwadze wskazania, co do wkładu Doktorantki w zaprezentowane prace, stanowią one dowód jej biegłego poruszania się po etapach planowania i przeprowadzania badań, analizy danych i formułowania wniosków. Poszczególne artykuły stanowią kompleksowe opracowania kolejnych etapów badań mających na celu wytypowanie materiału na polimerową osnowę, opracowanie modyfikacji powierzchni tych materiałów w celu uzyskania stabilności ich zakotwiczenia w otaczających tkankach miękkich, uzyskanie stabilności właściwości kontrastujących i profili degradacji oraz ich zdolności do obrazowania bimodalnego.

Biorąc pod uwagę fakt, że opracowane przez Panią mgr inż. Żanetę Górecką kompozyty stanowią materiały, które spełniają wymagania stawiane znacznikom odniesienia najnowszej generacji, temat niniejszej rozprawy jest tym bardziej aktualny i istotny. Dodatkowo, na podkreślenie zasługuje fakt, że do opracowania funkcjonalnego kompozytu na FMs Doktorantka postanowiła zastosować jedynie te składniki, które są zatwierdzone przez Agencję Żywności i Leków (z ang. *Food and Drug Administration, FDA*) oraz Europejską Agencję Leków (z ang. *European Medicines Agency, EMA*). W związku z powyższym, podjęte przez Doktorantkę badania uważam za wysoce uzasadnione, wpisujące się w obecne trendy naukowe związane z rozwojem biomateriałów i niosące realne korzyści w zastosowaniach medycznych.

## 1.2. Cel i teza rozprawy

W oparciu o analizę literatury, ograniczenia wskazywane w stosunku do obecnie stosowanych znaczników odniesienia, Doktorantka postawiła hipotezę, że kontrolując rodzaj i zawartość środków kontrastowych w biodegradowalnej matrycy polimerowej, możliwe jest otrzymanie termoplastycznego biodegradowalnego materiału kompozytowego o pożądanym poziomie kontrastu dla bimodalnego obrazowania medycznego wykorzystującego promieniowanie rentgenowskie oraz fluorescencję w bliskiej podczerwieni.

Głównym celem rozprawy doktorskiej mgr inż. Żanety Góreckiej było zatem „*opracowanie materiału kompozytowego bazującego na biodegradowalnym termoplastycznym polimerze z dodatkiem związków kontrastujących (ang. contrast agents, CA) do wytworzenia znaczników odniesienia (FMs) dla obrazowania rentgenowskiego oraz bazującego na NIRF*”.

Aby osiągnąć cel pracy, a tym samym udowodnić hipotezę, Doktorantka zaproponowała i zrealizowała bardzo obszerny plan badawczy, do realizacji którego zastosowała wiele różnorodnych technik.

Podsumowując, tematyka rozprawy dotyczy współczesnych wyzwań materiałowych wpisujących się w zastosowania inżynierii biomedycznej. Jest ona aktualna i atrakcyjna zarówno z naukowego, jak i aplikacyjnego punktu widzenia. Doktorantka jasno przedstawiła problem badawczy i cel pracy, zaproponowała koncepcję jego rozwiązania i szeroki zakres analiz, które pozwoliły jej potwierdzić postawioną tezę i zaproponować rozwiązanie w postaci nowatorskiego materiału kompozytowego, który umożliwi osiągnięcie głównego celu pracy.

## 2. FORMALNA STRONA ROZPRAWY

---

### 2.1. Struktura rozprawy i wykorzystana literatura

Recenzowana rozprawa liczy 265 stron, jest napisana w języku angielskim i podzielona na 7 głównych rozdziałów. Pracę rozpoczyna streszczenie w języku angielskim oraz polskim zakończone słowami kluczowymi. Ponadto praca zawiera wykaz skrótów i spis literatury, na który składa się 317 pozycji. Zdecydowana większość cytowanej literatury pochodzi z ostatniego dziesięciolecia i są to głównie publikacje ze znaczących czasopism naukowych o zasięgu międzynarodowym. Liczba przeanalizowanych publikacji, bardzo trafny ich dobór, jak i wartość merytoryczna wykorzystanego materiału świadczą zarówno o dużych umiejętnościach, jak i swobodzie poruszania się przez Doktorantkę w fachowej literaturze naukowej. Praca zawiera również spis rysunków oraz tabel a kończy ją Curriculum Vitae mgr inż. Żanety Góreckiej, które zawiera m.in. wykaz dorobku naukowego Doktorantki, który opiewa o 14 pozycji artykułów z listy filadelfijskiej, których IF wynosi od 3,748 do 11,632. W pięciu z tych artykułów Pani mgr inż. Żaneta Górecka jest pierwszym lub drugim autorem.

Układ pracy jest przejrzysty a treści kolejnych rozdziałów i podrozdziałów są poprawnie rozdzielone i stanowią o jej czytelności. Rozdział I pracy, zatytułowany „*General introduction*”, jest analizą aktualnego stanu wiedzy i dotyczy głównie czterech obszarów: technik obrazowania wykorzystujących promieniowanie rentgenowskie (I.1.1.) oraz fluorescencję w bliskiej podczerwieni (I.1.2.), znaczników odniesienia (I.2.), materiałów kontrastujących stosowanych w znacznikach odniesienia (I.3.) oraz metod przygotowywania kompozytów opartych na polimerach (I.4.). Pierwszy rozdział wprowadzający kończy podsumowanie (I.5.), w którym Doktorantka odnosi się do wad obecnie stosowanych znaczników fluorescencyjnych wskazując na właściwości, jakie powinny spełniać materiały, aby można było z powodzeniem wykorzystać je w tego typu zastosowaniach. Rozdział II stanowi opis hipotezy, celu i zakresu pracy (II.1.) oraz krótkie opisy zawartości poszczególnych rozdziałów (II.2.). Rozdział III zatytułowany „*Long-term in vitro assessment of biodegradable radiopaque composites for fiducial marker fabrication*” stanowi publikacja z roku 2022, w której Pani Żaneta Górecka jest pierwszym autorem. Badania opisane w tym rozdziale skupiają się na wytypowaniu biodegradowalnej polimerowej osnowy spośród czterech zaproponowanych materiałów kompozytowych zawierających tę samą ilość i typ modelowych radiocieniujących napełniaczy. Rozdział IV to publikacja z roku 2016 zatytułowana „*Biodegradable fiducial markers for X-ray imaging-soft tissue integration and biocompatibility*” a opisane w nim badania zmierzały do opracowania modyfikacji powierzchni materiałów bazujących na P[LAcoCL] w celu zwiększenia integracji materiał-komórka. W rozdziale V Doktorantka przytoczyła publikację z roku 2022 o tytule „*Biodegradable fiducial markers for bimodal near-infrared fluorescence and X-ray-based imaging*”. Zajmowała się w niej dwoma rodzajami klinicznie stosowanych napełniaczy kontrastowych – BaSO<sub>4</sub> i joheksolem oraz wpływem dodatku hydroksyapatytu (HAp) jako dodatkowego związku kontrastującego. Ostatni etap swoich prac badawczych mgr inż. Żaneta Górecka skupiła na opracowaniu kompozytu na bazie P[LAcoCL] do obrazowania bimodalnego, co opisała w publikacji z roku 2023, której tytuł stanowi jednocześnie tytuł rozdziału VI, tj. „*Indocyanine green and iohexol loaded hydroxyapatite in poly(L-lactide-co-caprolactone)-based composite for bimodal near-infrared fluorescence- and X-ray-based imaging*”. Ostatni rozdział (VII) to wnioski oraz wskazanie perspektyw na przyszłość dotyczących dalszych badań nad materiałami kompozytowymi na znaczniki odniesienia.

## **2.2. Język i formalna strona rozprawy**

Praca stosuje się do podstawowych zasad typografii i charakteryzuje się bardzo dobrym poziomem edytorskim. Zawiera 12 tabel oraz rysunki rozdzielone numeracją względem poszczególnych rozdziałów, w tym również rysunki stanowiące materiał z suplementów. Znacząco wzbogacają one pracę i dają dobry pogląd na wykonane i analizowane próbki, prowadzone eksperymenty oraz uzyskane wyniki.

Język pracy jest właściwy dla opracowań naukowych. Jak w każdym tego typu opracowaniu, również i w pracy przedstawionej przez mgr inż. Żanetę Górecką można wskazać pewne usterki, jak chociażby lapsusy w zakresie interpunkcji czy powtórzenia. Jest ich jednak

znikoma ilość a kontekst przekazywanej treści jest w pełni zrozumiały. Całościowy odbiór rozprawy od strony językowej i edytorskiej jest bardzo dobry.

### 3. OCENA MERYTORYCZNA

---

**Część dotycząca przeglądu literatury** w recenzowanej rozprawie doktorskiej zawiera wszystkie istotne elementy, w tym opisy uzasadniające wybór tematyki pracy, z której wynika hipoteza i cel rozprawy. Wprowadzenie alfabetycznego wykazu skrótów zapewnia przejrzystość terminologiczną. Doktorantka bardzo starannie wyselekcjonowała zakres przytoczonej literatury. Analiza aktualnego stanu wiedzy została dokonana z dużym rozmysłem. Zestawienia tabelaryczne prezentują główne wnioski z poszczególnych publikacji w sposób syntetyczny, co postrzegam jako dużą zaletę niniejszej pracy.

**Część doświadczalna** niniejszej rozprawy doktorskiej stanowi przeważający zakres pracy a składają się na nią 4 publikacje. Badania w nich opisywane Doktorantka określiła jako poszczególne etapy prowadzące do uzyskania opracowania materiału kompozytowego.

Na uznanie i podkreślenie zasługuje fakt, że badania przeprowadzone przez mgr inż. Żanetę Górecką stanowią opracowanie kompleksowe a zaproponowany materiał kompozytowy może być wykorzystany do wytwarzania znaczników odniesienia do obrazowania rentgenowskiego i NIRF, spełniając jednocześnie wymagania dotyczące sztywności, degradowalności, właściwości kontrastujących oraz interakcji z komórkami. Imponujący jest też zakres wykorzystanych technik badawczych (mikroCT, SEM, GPC, TGA, DSC, XPS, FTiR, AFM, badania degradacyjne, właściwości mechanicznych, kąta zwilżania, cytotoxycywność) oraz przeprowadzenie części analiz na poziomie badań na zwierzętach (*in vivo*).

Do powyższej części rozprawy mam następujące pytania:

1. Do przygotowania próbek, na których prowadzono badania w przytoczonych publikacjach, wykorzystywano metodę odlewania rozpuszczalnikowego a następnie metodę termowytłaczania. W jakiej postaci odlane i wysuszone kompozyty trafiały do urządzeń ekstrudujących? Dlaczego zdecydowano się na metodę ekstruzji w wytwarzaniu próbek? Jaki był sposób chłodzenia próbek po wytłoczeniu i czy mógł on mieć wpływ na ich właściwości? Czy Doktorantka widzi możliwość zastosowania innych sposobów wytwarzania próbek zarówno w pierwszym, jak i drugim etapie ich formowania?
2. W badaniach opisywanych w rozdziale III analizowano różne kompozyty, w których zawartość HAp była na poziomie 10% wt. W rozdziale IV ilość wprowadzonego HAp wzrosła do 20% kosztem zmniejszenia ilości matrycy polimerowej. Czy i jaki wpływ na

szybkość degradacji (a tym samym rozbieżności w porównywanych wynikach) mógł mieć ten fakt?

3. W badaniach prowadzonych w rozdziale IV analizowano wpływ modyfikacji powierzchni P[LAcoCL] plazmą w atmosferze tlenu oraz amoniaku. Wykazano bardzo pozytywny wpływ wprowadzenia grup funkcyjnych zawierających azot na rozwinięcie powierzchni a tym samym na zwiększenie adhezji komórek, co może przekładać się na większą stabilność znaczników odniesienia w tkankach miękkich. Modyfikacji takiej nie prowadzono w kolejnych etapach opracowywania materiału kompozytowego. Czy i jaki wpływ, zdaniem Doktorantki, mogłyby mieć proces obróbki plazmowej na właściwości materiału otoczki wytwarzanej i opisanej w rozdziale V?
4. Bardzo proszę o słowo komentarza co do wyników badania cytotoksyczności przedstawionych na Rys. IV.8 – co mogło wpłynąć na efekt uzyskania poziomu powyżej 100% żywotności?
5. Jaki będzie optymalny proces sterylizacji uzyskanych kompozytów (tych o ostatecznie wytypowanym składzie) i jaki będzie miał on wpływ na ich właściwości?
6. Jakie inne możliwe zastosowania (poza znacznikami odniesienia) widzi Doktorantka dla opracowanych kompozytów?

Podsumowując powyższą część recenzji, stwierdzam, że uwagi w niej zawarte mają charakter edycyjny, polemiczny, bądź wynikają z ciekawości natury naukowej i ostatecznie nie wpływają na bardzo wysoką ocenę rozprawy jako całości.

#### 4. OCENA ROZPRAWY I WNIOSKI KOŃCOWE

---

Doktorantka w sposób jednoznaczny określiła problem badawczy, poprawnie sformułowała zadania naukowe, które następnie rozwiązała. Kompleksowe podejście, jakie przedstawiła Doktorantka, **świadczy o jej dojrzałości badawczej i umiejętności samodzielnego prowadzenia pracy naukowej**. Przedstawiona rozprawa wykazuje, że **Doktorantka dysponuje ogólną wiedzą teoretyczną i dorobkiem** o charakterze podstawowym w dziedzinie nauk inżynierijno-technicznych w dyscyplinie inżynieria materiałowa.

Praca doktorska Pani mgr inż. Żanety Góreckiej pt. *„Biodegradable Composite Materials for Implantable Fiducial Markers”* stanowi **oryginalne rozwiązanie problemu naukowego**. Przedstawia ciekawe opracowanie dotyczące rozwoju biomateriałów nowej generacji. Całość pracy została bardzo starannie zredagowana, jest napisana językiem poprawnym, czytelnym i bez zbędnych powtórzeń, co stanowi o fakcie, że pracę czyta się bardzo dobrze. Sformułowane przeze mnie uwagi i pytania w żadnym stopniu nie umniejszają mojej wysokiej oceny merytorycznej recenzowanej pracy. Tym bardziej, że imponujący jest

wachlarz zastosowanych metod, które zrealizowano w taki sposób, że wyniki badań uzupełniają się i ogólnie stanowią spójną całość stanowiącą opracowanie, które w istotny sposób może wpłynąć na możliwości prowadzenia efektywnych terapii pozbawiając pacjenta dyskomfortu związanego z implantacją znaczników odniesienia.

Stwierdzam, że przedłożona mi do recenzji **rozprawa doktorska pt. „*Biodegradable Composite Materials for Implantable Fiducial Markers*” mgr inż. Żanety Góreckiej** spełnia wymagania wynikające z Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2022 r. poz. 574 z późn. zm.) Dział V Stopnie i tytuł w systemie szkolnictwa wyższego i nauki oraz **mieści się w dyscyplinie naukowej inżynieria materiałowa**. Biorąc powyższe pod uwagę **stawiam wniosek o dopuszczenie rozprawy doktorskiej mgr inż. Żanety Góreckiej do publicznej obrony.**

Całość wyводу naukowego, jak i jakość oraz zakres badań przeprowadzonych przez Doktorantkę są unikatowe i niosą za sobą bardzo znaczącą wartość aplikacyjną dla współczesnej medycyny. Biorąc pod uwagę istotność podjętego tematu, zastosowane metody badawcze, oryginalny i kompleksowy charakter opracowań zawartych w rozprawie doktorskiej, które stanowią znaczący wkład w rozwój dziedziny nauk inżynierijsko-technicznych w dyscyplinie inżynieria materiałowa, **wnoszę o jej wyróżnienie.**

*Donata Boušpa*