

Prof. dr hab. inż. Agnieszka Sobczak-Kupiec
Katedra Inżynierii Materiałowej
Politechnika Krakowska im. Tadeusza Kościuszki
Al. Jana Pawła II 37
agnieszka.sobczak-kupiec@pk.edu.pl
tel. 12 628 34 48

Kraków, dn. 07.09.2025

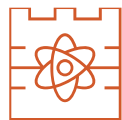
Recenzja

rozprawy doktorskiej mgr inż. Iwony Łopianiak

**pt. „Otrzymywanie i ocena właściwości warstwowych, włóknistych protez naczyń
krwionośnych wytwarzanych w procesie rozdmuchu roztworu polimeru”**

Recenzja została wykonana na podstawie pisma z dnia 30.06.2025r. Przewodniczącego Rady Naukowej Dyscypliny Inżynieria Chemiczna Politechniki Warszawskiej prof. dr hab. inż. Tomasza Sosnowskiego. Rozprawa doktorska mgr inż. Iwony Łopianiak została zrealizowana pod kierunkiem prof. dr. hab. inż. Tomasza Ciacha oraz dr hab. inż. Beaty Butruk-Raszeji w Zakładzie Biotechnologii i Inżynierii Bioprocessowej PW. Praca doktorska została zrealizowana w ramach projektów badawczych:

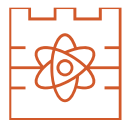
- "BioGraft - Biomimetyczne protezy naczyniowe małych średnic": Projekt Narodowego Centrum Badań i Rozwoju, LIDER VIII, nr projektu: LIDER/18/0104/L-8/16/NCBR/2017. Kierownik projektu: dr hab. inż. Beata Butruk-Raszeja.
- "Rusztowania do kierowanej regeneracji tkanki nerwowej i mięśniowej (GuideTiReg)": Projekt Narodowego Centrum Badań i Rozwoju, VI polsko-tajwański konkurs na wspólne projekty bilateralne, nr projektu: PL-TW/VI/4/2019. Kierownik projektu: prof. dr hab. inż. Tomasz Ciach.
- "Hemozgodność struktur nano/mikrowłóknistych": Grant Dziekański 2021, Wydział Inżynierii Chemicznej i Procesowej Politechniki Warszawskiej. Kierownik projektu: mgr inż. Iwona Łopianiak.
- "Materiały rusztowań dla komórek śródbłona naczyniowego: badania wpływu struktury i właściwości fizykochemicznych powierzchni (Restore)": Projekt Narodowego Centrum Nauki, OPUS-LAP 20, nr projektu: 2020/39/I/ST5/01131. Kierownik projektu: prof. dr hab. inż. Tomasz Ciach.



Z uwagi na fakt, że choroby sercowo-naczyniowe stanowią jedną z głównych przyczyn zgonów na świecie, praca podejmująca problematykę opracowywania protez naczyń krwionośnych o małej średnicy jest niezwykle aktualna i istotna z punktu widzenia medycyny klinicznej. Dostępne obecnie rozwiązania, takie jak przeszczepy autologiczne, są często ograniczone przez zły stan naczyń pacjenta i brak ich długoterminowej drożności, co generuje potrzebę poszukiwania nowych rozwiązań. Nowoczesne podejścia, łączące inżynierię chemiczną i inżynierię tkankową, stanowią obiecującą alternatywę dla tradycyjnych syntetycznych protez, umożliwiając tworzenie biofunkcjonalnych implantów, które wspierają regenerację naczyń.

Celem pracy było opracowanie wielowarstwowej, włóknistej protezy naczyniowej, której struktura i właściwości mechaniczne są zbliżone do naturalnych naczyń krwionośnych. Cel ten został precyzyjnie określony i podzielony na trzy szczegółowe etapy badawcze: dobór parametrów procesu wytwarzania, ocenę wpływu morfologii na wzrost komórek oraz ostateczne wytworzenie i ocenę funkcjonalności protez. Zastosowanie technologii rozdmuchu roztworu polimeru (SBS) do produkcji protez jest można uznać za innowacyjne, ponieważ w literaturze brakuje doniesień na temat wytwarzania poliuretanowych protez naczyniowych przy użyciu tej metody. Badania Doktorantki wykazały, że jest możliwe uzyskanie materiałów o kontrolowanej morfologii i właściwościach mechanicznych, co potwierdza pierwszą tezę pracy. Opracowane protezy spełniają kluczowe kryteria funkcjonalne, takie jak elastyczność, szczelność i hemozgodność, co potwierdza drugą tezę i dowodzi, że cel pracy został w pełni osiągnięty. Uzyskane wyniki wskazują, że opracowane implanty mają wysoki potencjał aplikacyjny w leczeniu chorób sercowo-naczyniowych. Zakres dysertacji wpisuje się w nowoczesną tematykę badań, realizowanych w wiodących ośrodkach naukowych zarówno polskich jak i zagranicznych. Przedłożona do recenzji rozprawa doktorska mgr inż. Iwony Łopianiak wpisuje się w tę bardzo aktualną tematykę.

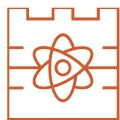
Rozprawa doktorska została przygotowana w formie opracowania, którego integralną część stanowi przedruk pięciu publikacji, w których zawarto rezultaty badań związanych z tematem pracy. Wszystkie artykuły zostały opublikowane w czasopismach indeksowanych w bazie Journal Citation Report JCR i są to: Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials IF 3,3, 100 pkt MNiSW (P1), Chemical and Process Engineering IF 0,485 100 pkt MNiSW (P2), ACS Biomaterials Science & Engineering IF 5,5, 140 pkt MNiSW (P3), Journal of Biological Engineering IF 6,248 140 pkt MNiSW (P4), Journal of Biological Engineering IF 5,7, 140 pkt MNiSW (P5). Warto podkreślić, że we wszystkich artykułach mgr inż. Iwona Łopianiak jest pierwszym autorem.



Dla każdej publikacji wskazano na czym polegał wkład Doktorantki w wykonanie badań oraz w przygotowanie publikacji. Do dokumentacji nie dołączono oświadczeń współautorów publikacji.

Układ rozprawy, na który składa się pięć tematycznie powiązanych publikacji w czasopismach naukowych stanowi ciąg logiczny, w którym podjęto się rozwiązywania problemu badawczego na drodze empirycznej. Oprócz wyżej wymienionych przedruków, opracowanie zawiera streszczenie w języku polskim i angielskim, wykaz skrótów i symboli, wprowadzenie oraz omówienie materiałów i metod badawczych zastosowanych w realizacji prac badawczych.

W trakcie rozdziału 2 czytelnik zostaje wprowadzony w tematykę pracy, zostaje naświetlony problem badawczy i sposób jego rozwiązania. Czytelnik, w prosty sposób może przyswoić specyficzne zagadnienia związane z tematyką pracy. W punkcie 2.1. Doktorantka przedstawia zarys problemu jak również tło i potrzebę kliniczną, którą stanowią choroby sercowo-naczyniowe, które są wciąż jedną z głównych przyczyn zgonów na świecie, a w Polsce stanowią około 35% wszystkich przypadków śmiertelnych. Leczenie zaawansowanych stadiów tych chorób, np. miażdżycy, często wymaga zabiegów pomostowania, które jednak wiążą się z ograniczoną dostępnością odpowiednich naczyń do przeszczepu oraz brakiem ich długoterminowej drożności. Taka sytuacja stwarza pilną potrzebę opracowania syntetycznych protez, które mogłyby stanowić skuteczną alternatywę dla tradycyjnych rozwiązań. W kolejnym podrozdziale Doktorantka skupia się na przybliżeniu budowy naczyń krwionośnych i wymagań stawianych protezom naczyniowym. Skuteczność dostępnych protez syntetycznych, takich jak te z ePTFE czy PET, jest ograniczona do naczyń o dużej średnicy (>6 mm), a w przypadku mniejszych naczyń często dochodzi do zakrzepicy i przerostu błony wewnętrznej. Doktorantka wyraźnie wskazuje, że protezy naczyniowe małych średnic muszą charakteryzować się wysoką bio- i hemozgodnością, a także właściwościami mechanicznymi i strukturą (porowatość, wielkość porów) zbliżonymi do naczyń naturalnych. W następnej części omówione zostały poliuretany (PU) o segmentowej budowie, której modyfikacja pozwala na uzyskanie szerokiego spektrum właściwości, od elastycznych po sztywne. Z tego powodu są one powszechnie stosowane w produkcji implantów sercowo-naczyniowych, w tym protez. W szczególności poliuretany węglanowe cechują się wysoką biozgodnością, biostabilnością oraz wytrzymałością mechaniczną, co czyni je idealnym kandydatem do wytwarzania biomateriałów. W podrozdziale 2.4 omówione zostały procesy wytwarzania włóknistych protez naczyń krwionośnych. Skupiono się na elektroprzędzeniu (ES), które jest najczęściej stosowaną



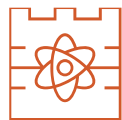
metodą wytwarzania włóknistych protez naczyniowych. Pomimo zalet, technika ta ma wady, takie jak konieczność stosowania wysokiego napięcia, niska wydajność oraz trudności w skalowaniu do produkcji na większą skalę. Alternatywą dla tej metody rozdmuch roztworu polimeru (SBS), który oferuje większą wydajność, niższe koszty i większe bezpieczeństwo, a także możliwość kontrolowania morfologii i struktury włókien poprzez parametry procesu. Jak podkreślono w rozprawie, dotychczas w literaturze brakowało kompleksowych badań dotyczących wykorzystania technologii SBS do wytwarzania poliuretanowych protez naczyniowych, co stanowiło główną motywację do podjęcia tej pracy.

Głównym celem pracy było opracowanie warstwowej, włóknistej protezy naczyniowej o właściwościach mechanicznych zbliżonych do naturalnych naczyń krwionośnych. W założeniu, struktura protezy miała wspierać adhezję i proliferację komórek budujących naczynia krwionośne, jednocześnie minimalizując przyleganie płytek krwi. Aby osiągnąć ten cel, prace badawcze zostały podzielone na trzy szczegółowe etapy. Pierwszym z nich był dobór parametrów procesu rozdmuchu roztworu polimeru, co miało na celu kontrolowane wytwarzanie materiałów o pożądanых cechach. Następnie oceniono wpływ morfologii powierzchni na wzrost różnych typów komórek naczyniowych, co miało kluczowe znaczenie dla biologicznej funkcjonalności implantu. Trzecim krokiem było zaprojektowanie, wytworzenie i ocena wielowarstwowych protez, które spełniałyby kryteria strukturalne i mechaniczne wymagane w inżynierii tkankowej. Praca stawiała sobie za cel udowodnienie, że możliwe jest wytworzenie takich materiałów z wybranych poliuretanów za pomocą technologii rozdmuchu roztworu polimeru.

Doktorantka przedstawiła materiały i metody zastosowane w pracy oraz uzyskane wyniki wraz z dyskusją. Przed załączonymi tekstami publikacji jest zwięzłe podsumowanie przeprowadzonych badań oraz opis uzyskanych rezultatów oraz wskazaniem elementów nowości naukowej. Całość wieńczy spis cytowanej literatury, a opracowanie liczy łącznie 185 stron.

Do dysertacji dołączono informacje określające precyzyjnie wkład naukowy Doktorantki w poszczególne publikacje, stanowiące podstawę rozprawy doktorskiej. Zgodnie z informacjami z rozprawy, wkład doktorantki w wykonanie badań i przygotowanie publikacji był następujący:

Publikacja P1: Doktorantka wytworzyła materiały włókniste, przeprowadziła ich analizy mikroskopowe i spektroskopowe, pomiary średnic, porowatości, właściwości mechanicznych oraz adhezji płytek krwi. Była również odpowiedzialna za opracowanie danych pomiarowych i ich analizę. Przygotowała koncepcję manuskryptu wraz z autorem korespondencyjnym. Była



głównym autorem pierwszej wersji manuskryptu, a także przygotowała odpowiedzi na uwagi recenzentów oraz finalną wersję manuskryptu. Przygotowała także koncepcję rysunków i wykresów.

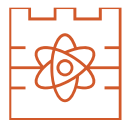
Publikacja P2: Doktorantka przeprowadziła wszystkie prace badawcze, w tym wytworzenie materiałów oraz analizy mikroskopowe, zwilżalności, właściwości mechanicznych, pomiar średnic, porowatości i wielkości porów. Analizowała wpływ parametrów procesu rozdmuchu roztworu polimeru na właściwości materiałów i wybrała najkorzystniejsze z nich. Pełniła rolę pierwszego autora i autora korespondencyjnego. Przygotowała koncepcję oraz pierwszą wersję manuskryptu, a także odpowiedzi na uwagi recenzentów, była również autorką wszystkich rysunków i wykresów.

Publikacja P3: doktorantka uczestniczyła w tworzeniu planu badawczego. Opracowała metodę wytwarzania materiałów o włóknach ukierunkowanych metodą rozdmuchu roztworu polimeru. Wytworzyła materiały o zadanych właściwościach, przeprowadziła analizy mikroskopowe i pomiary, wykonywała hodowle komórkowe i ich analizy, opracowała dane oraz analizy statystyczne. Część badań zrealizowała podczas stażu, na który samodzielnie zdobyła finansowanie. Była pierwszym autorem i autorem korespondencyjnym. Przygotowała koncepcję oraz pierwszą wersję manuskryptu, a także odpowiedzi na uwagi recenzentów. Przygotowała również wszystkie rysunki i wykresy.

Publikacja P4: Doktorantka współtworzyła metodykę analiz biologicznych. Wykonała hodowle komórek śródbłonna, barwienia, obserwacje mikroskopowe i testy cytotoksyczności. Była odpowiedzialna za opracowanie danych z tych badań. Była autorką rozdziału "Wstęp" oraz współautorką rozdziału "Materiały i Metody". Analizowała i opracowywała wyniki badań komórkowych, a także przygotowywała wykresy.

Publikacja P5: Doktorantka opracowała koncepcję budowy i metody wytwarzania dwóch rodzajów protez naczyniowych. Wytworzyła i zbadała właściwości protez, w tym mechaniczne, strukturalne, testy szczelności i podatności na rozwarstwianie, a także przeprowadziła badania hemolizy. Opracowała dane i przeprowadziła ich analizy statystyczne. Część badań zrealizowała w ramach grantu, na który samodzielnie pozyskała finansowanie i którym kierowała. Przygotowała koncepcję manuskryptu wraz z promotorem. Była współautorką pierwszej wersji manuskryptu i odpowiedzi na uwagi recenzentów. Przygotowała wszystkie wykresy i była współautorką koncepcji rysunków.

Ze względu na fakt, iż zaprezentowane wyniki zostały już wcześniej poddane krytycznej ocenie recenzentów czasopism o znaczącym współczynniku oddziaływania Impact Factor,



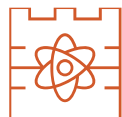
w niniejszej recenzji ograniczę się jedynie do krótkiego omówienia przeprowadzonych badań i otrzymanych wyników.

Cześć eksperymentalną pracy można podzielić na trzy zagadnienia badawcze.

W ramach pierwszego etapu nastąpił dobór parametrów procesu wytwarzania, w którym skupiono się na wytwarzaniu materiałów włóknistych z poliuretanów za pomocą metody rozdmuchu roztworu polimeru (SBS). Kluczowe było ustalenie wpływu parametrów procesu, takich jak twardość poliuretanu, stężenie polimeru w roztworze, ciśnienie gazu oraz prędkość obrotowa kolektora, na właściwości materiałów. Najistotniejsze w tym etapie było wykazanie, że technika SBS pozwala na kontrolowane wytwarzanie materiałów o pożądanej morfologii, w tym o określonej średnicy i orientacji włókien, a także z minimalną liczbą defektów. Pozwoliło to na sformułowanie i potwierdzenie pierwszej tezy badawczej, że w procesie SBS możliwe jest wytworzenie materiałów włóknistych o kontrolowanej morfologii.

Drugi etap dotyczył oceny biologicznej reakcji komórek na wytworzone materiały. Najważniejsze było zbadanie, jak morfologia powierzchni (średnica i orientacja włókien) wpływa na adhezję, proliferację i migrację komórek budujących naczynia krwionośne, takich jak perycyty i komórki śródbłonna (ECs). Wykazano, że powierzchnie o większych włóknach (≥ 500 nm) i ich ukierunkowaniu sprzyjają wzrostowi perycytów, podczas gdy powierzchnie o mniejszych włóknach (≤ 500 nm) wspierają tworzenie monowarstwy komórek ECs. Dodatkowo, wykazano, że materiały te mają niski potencjał trombogenny, wykazując znikomą adhezję płytek krwi. Ostatni etap polegał na praktycznym zastosowaniu wiedzy z poprzednich badań, aby zaprojektować i wytworzyć wielowarstwowe protezy naczyniowe. Najistotniejszym aspektem było stworzenie struktury naśladującej budowę naturalnego naczynia krwionośnego, z odmiennymi warstwami przeznaczonymi dla różnych typów komórek. Oceniono właściwości mechaniczne, szczelność i hemozgodność gotowych protez, potwierdzając ich wysoką elastyczność (moduł Younga < 10 MPa) i zdolność do nieindukowania hemolizy. Tym samym, ten etap potwierdził drugą tezę, że technologia SBS umożliwia otrzymywanie funkcjonalnych protez, spełniających kluczowe kryteria inżynieryjne i biologiczne dla regeneracji naczyń.

Artykuły będące integralną częścią rozprawy doktorskiej zawierają wszystkie szczegółowe informacje dotyczące realizowanych badań oraz zwieńczone są stosownymi wnioskami. Ogólnie praca została przygotowana w sposób jasny, czytelny i przede wszystkim prawidłowy. Nie mam zastrzeżeń co do sposobu opracowania i przygotowania dysertacji. Strona graficzna jest poprawna. Przedstawione rysunki, wykresy i tabele są czytelne, również strona językowa dysertacji jest poprawna. Po wnikliwym zapoznaniu się z poszczególnymi artykułami w pełni podzielam poglądy zarówno recenzentów jak i edytorów uznających, że

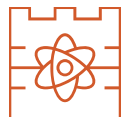


przedstawiony materiał jest wartościowy i wnosi wiele istotnych informacji w zakresie włóknistych poliuretanów w aspekcie związanym z możliwością ich wykorzystania jako protezy naczyń krwionośnych. Ogólnie, nie mam zastrzeżeń odnośnie przyjętych metodyk badawczych, sposobu wykonania eksperymentów, przedstawienia i dyskusji uzyskanych wyników. Wyniki badań stanowią dosyć obszerny materiał o charakterze aplikacyjnym i dobrze korelują z założonym celem i koncepcją pracy. Uważam także, że przedstawiony w pracy problem badawczy został sformułowany poprawnie, a postawione cele zostały osiągnięte. Materiał przedstawiony w poszczególnych publikacjach stanowi spójne i ciekawe opracowanie.

W zasadzie nie mam do pracy merytorycznych uwag krytycznych. Chciałabym, aby podczas obrony Doktorantka odniosła się do następujących kwestii podejmując dyskusję naukową:

1. Praca opisuje dobór parametrów procesu rodmuchu roztworu polimeru (SBS), ale nie precyzuje, czy proces ten został w pełni zoptymalizowany pod kątem skalowalności. W publikacji P2 wspomniano, że wybrano "najkorzystniejsze parametry", jednak nie jest jasne, czy były to parametry optymalne dla małej skali laboratoryjnej czy też uwzględniano potencjał do produkcji masowej. W jaki sposób parametry procesu SBS zostały dobrane, aby zapewnić skalowalność i powtarzalność wyników w skali przemysłowej, co jest kluczowe dla ewentualnej komercjalizacji protez?
2. Jakie są przewidywane właściwości mechaniczne i strukturalne protez naczyniowych po dłuższym czasie implantacji, biorąc pod uwagę brak badań in vivo? Czy przewiduje się ich degradację, a jeśli tak, to w jaki sposób można ją kontrolować?
3. Biorąc pod uwagę rosnące zainteresowanie technologią druku 3D w inżynierii tkankowej, w jaki sposób technologia SBS wypada w porównaniu z drukiem 3D, szczególnie pod kątem kontrolowania morfologii i biokompatybilności tworzonych protez?
4. Jakie dodatkowe właściwości biomimetyczne, oprócz struktury i właściwości mechanicznych, można wprowadzić do protez, aby jeszcze lepiej naśladowały naturalne naczynia krwionośne, na przykład przez inkorporację cząsteczek bioaktywnych?

Chciałabym jednak w tym miejscu podkreślić, że wymienione przeze mnie uwagi nie mają wpływu na przyswajanie treści rozprawy, a tym bardziej na wartość merytoryczną pracy. W podsumowaniu pragnę podkreślić, że sposób zaplanowania badań, forma przedstawienia wyników oraz ich analiza świadczą o bardzo wysokich kompetencjach naukowo-badawczych



Doktorantki oraz o właściwym przygotowaniu Jej do pracy naukowej. Prezentowana praca wnosi istotny wkład w badania nad materiałami poliuretanowymi przetwarzanymi za pomocą metody rozdmuchu roztworu polimeru (SBS) w aspekcie aplikacji jako protezy naczyń krwionośnych.

Podjęty w rozprawie problem badawczy jest w pełni trafny i oryginalny, ma znaczenie przede wszystkim praktyczne. Przyjęte przez Doktorantkę cele cząstkowe zostały zrealizowane w sposób poprawny, cel postawiony na wstępie został osiągnięty. Przyjęte metody badawcze oraz forma przedstawienia wyników badań były poprawne. Doktorantka wykazała się bardzo dobrą znajomością wiedzy teoretycznej, metodologii badań oraz metod badawczych a także bardzo dobrym wykorzystaniem źródeł literaturowych. W podsumowaniu charakterystyki ogólnej pracy mgr inż. Iwony Łopianiak należy stwierdzić, iż mimo uwag recenzenta posiada ona niezbędne elementy wymagane w rozprawach doktorskich.

Praca spełnia wymagania art. 187 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (tj. Dz. U. z 2024 r. poz. 1571) wraz z późniejszymi zmianami i zwracam się do Rady Dyscypliny Inżynierii Chemicznej Politechniki Warszawskiej z prośbą o dopuszczenie pani mgr inż. Iwony Łopianiak do dalszych etapów postępowania doktorskiego. Jednocześnie, biorąc pod uwagę aktywność naukową Doktorantki, na którą składa się znacząca liczba publikacji z listy JCR, udział w licznych grantach i projektach oraz dojrzałość naukową o czym świadczy sposób napisania rozprawy doktorskiej, zwracam się do Rady Dyscypliny Inżynierii Chemicznej Politechniki Warszawskiej wnioskiem o wyróżnienie.

Z poważaniem,