



CENTRUM BADAŃ MOLEKULARNYCH I MAKROMOLEKULARNYCH
Polskiej Akademii Nauk
Dział Funkcjonalnych Polimerów i Materiałów Polimerowych

ul. Sienkiewicza 112, 90-363 Łódź

Profesor dr hab. Stanisław Słomkowski

Telefon: (42)-680-3253

Fax: (42)-680-3261

E-mail: stanislaw.slomkowski@cbmm.lodz.pl

*Recenzja osiągnięcia naukowego opisanego w cyklu powiązanych publikacji
zatytułowanego:*

*Metody otrzymywania funkcjonalizowanych protez naczyniowych
a także pozostałej aktywności naukowej*

Dr inż. Beaty Butruk-Raszeji

*w związku z postępowaniem wszczętym wskutek wniosku o nadanie
jej stopnia doktora habilitowanego
w dziedzinie nauk inżynieryjno-technicznych,
w dyscyplinie inżynieria chemiczna*

*Ocena prac składających się na cykl publikacji stanowiących podstawę postępowania
habilitacyjnego*

Podstawą ocenianego wniosku o nadanie stopnia doktora habilitowanego dr inż. Beacie Butruk-Raszeji jest cykl dziesięciu współzależnych tematycznie, oryginalnych publikacji i jednego patentu dotyczących nowoczesnych biogodnych, funkcjonalizowanych protez (implantów) naczyniowych. Badania związane z otrzymywaniem i masowym wytwarzaniem takich wszczepów prowadzono intensywnie już w drugiej połowie ubiegłego wieku. Bez względu na to, czy są to protezy z materiałów naturalnych czy te też syntetycznych zawsze pozostaną „ciałem obcym” i nieidealnym. Pojawiające się nowe materiały i poszerzająca wiedza o oddziaływaniu tkanek z powierzchniami materiałów „obcych” stwarzają możliwości opracowywania implantów bardziej funkcjonalnych i trwalszych. Potrzeby medyczne w przekonujący sposób uzasadniały wybór problematyki badawczej, jakiego dokonała Habilitantka. Już na wstępie pragnę również stwierdzić, że po zapoznaniu się z publikacjami, które stanowią formalną podstawę osiągnięcia uzasadniającego wniosek o wszczęcie przewodu habilitacyjnego dr inż. Beaty Butruk-Raszeji, nie mam wątpliwości, że mieści się ono w zakresie dyscypliny inżynieria chemiczna w obszarze, jaki obejmuje dziedzina nauk inżynieryjno-technicznych.

Badania przeprowadzone przez Habilitantkę polegały przede wszystkim na wykorzystaniu metod chemicznych i fizykochemicznych do wytwarzania modeli nowoczesnych protez naczyń krwionośnych i wyczerpującego scharakteryzowania ich właściwości chemicznych, fizycznych i biochemicznych. W swoich badaniach dr inż. Beata Butruk-Raszeja skoncentrowała swoją uwagę na sposobach wytwarzania/modyfikacji oraz na właściwościach warstwy powierzchniowej otrzymywanych obiektów.

Prace stanowiące podstawę rozprawy habilitacyjnej zostały opublikowane w latach 2012-2023, wszystkie są pracami wieloautorskimi. Wyjaśnienia i komentarze przedstawione przez dr inż. Beatę Butruk-Raszeję i oświadczenia współautorów, umożliwiły mi na wyrobienie sobie opinii na czym w przypadku każdej z nich polegał udział Habilitantki w jej powstaniu. Wszystkie prace zostały opublikowane w czasopismach z listy JCR (Journal Citation Reports). Wszystkie dotyczyły wytwarzania, modyfikacji powierzchni, sterylizacji, oraz przedstawiały charakterystyki właściwości implantowalnych obiektów polimerowych. Istotne w części z tych prac były badania zachowania się komórek należących do wybranych linii komórkowych na powierzchniach implantów i ich modeli. Wszystkie tematycznie są związane z deklarowanym osiągnięciem naukowym stanowiącym podstawę rozprawy.

Sumaryczna wartość parametru wpływu (IF), za rok, w którym została opublikowana praca, wynosi 40,157. Sumaryczna wartość parametru IF tych prac w roku 2022 to 51,3. Średni IF w roku 2022 wynosi 5,13. Wartość parametru IF „cyklu habilitacyjnego” zawarta jest w zakresie od 1,027 do 6,248. Ponieważ moim zdaniem dane bibliometryczne powinny mieć jedynie charakter pomocniczy, w dalszej części przedstawię krótką ocenę merytoryczną każdej z prac tworzących podstawę wniosku o przyznanie dr inż. Beacie Butruk Raszeji stopnia doktora habilitowanego.

Pierwsza praca, która została oznaczona symbolem H1 (Materials Science & Engineering C - Materials for Biological Applications, **2012**, 32, 1601-1609; IF = 2,404) zawiera opis metody pokrycia powierzchni poliuretanu warstwą żelu poliwinylpirolidonowego. Nowatorski charakter tej metody polega na tym, że poliwinylpirolidonowy żel powstawał wyłącznie na powierzchni poliuretanu, był usieciowany i związany kowalencyjnie z poliuretanem. Proces jest dwuetapowy lecz bardzo prosty. Pierwszy etap polega na wprowadzeniu do warstwy powierzchniowej poliuretanu inicjatora polimeryzacji rodnikowej i środka sieciującego oraz wiążącego żel przez zanurzenie w roztworze zawierającym te substancje. Bezpośrednio po wstępnym przygotowaniu poliuretanu jest on przenoszony do wodnego roztworu winylpirolidonu zawierającego jony Fe^{2+} . Inicjator i środek sieciujący/wiązący są hydrofobowe, nie dyfundują do fazy wodnej i nie zachodzi w niej polimeryzacja winylpirolidonu. Zachodzi ona wyłącznie w warstwie powierzchniowej poliuretanu. Utworzona warstwa żelu poliwinylpirolidonowego czyni obiekt poliuretanowy biozgodnym.

Badania opisane w pracy H2 (Colloids and Surfaces B – Biointerfaces, **2015**, 130, 192-198; IF= 3,902) uważam za konsekwentną kontynuację badań przedstawionych w pracy H1. O ile pierwsza dotyczyła nowatorskiej metody pokrywania poliuretanu usieciowanym żelem poliwinylpirolidonowym, to w drugiej opisano wyniki wyczerpujących badań hemokompatybilności tego materiału. Badania przeprowadzono z użyciem pełnej krwi oraz wybranych jej składowych, w warunkach stacjonarnych, dynamicznych oraz *in-vivo*. Uzyskano pozytywne wyniki w eksperymentach *in-vitro* trwających 35 i *in-vivo* 21 dni.

Bardzo interesujące wyniki badań dr inż. Butruk-Raszeja przedstawiła w pracy H3 (*Colloids and Surfaces B–Biointerfaces*, **2016**, *144*, 335-343; IF = 3,887). Opisała w niej sposób modyfikacji powierzchni poliuretanu na drodze kowalencyjnej jmmobilizacji silanu z przyłączonym oligopeptydem (arginina-kwas glutaminowy-kwas asparaginowy-walina (REDV)). Wykazano, że wspomniana modyfikacja skutkuje ograniczeniem osadzania na się składników krwi na powierzchni poliuretanu. Ponadto powierzchnie pokryte REDV są chętniej zasiedlane przez komórki nabłonka płaskiego niż powierzchnie poliuretanu natywnego a zasiedlające je komórki zachowują zdolność do proliferacji.

W pracy H4 (*Open Chemistry*, **2016**, *14*, 206-214; IF = 1,027) Habilitantka opisała oryginalny sposób modyfikacji poliuretanu z użyciem kwasu akrylowego jako modyfikującego monomeru tworzącego pokrycie w postaci szczepionego poli(kwasu akrylowego). Tradycyjny, i jak wielu uważało, jedyny możliwy proces polegał na hydroksylowaniu poliuretanu a następnie na generowaniu na tak zmodyfikowanej powierzchni wolnych rodników inicjujących polimeryzację kwasu akrylowego. Zaleta procesu opracowanego przez dr inż. Beatę Butruk-Raszeję polega na znalezieniu warunków reakcji umożliwiających generowanie wolnych rodników na poliuretanie z pominięciem etapu hydroksylowania.

Znaczenie publikacji H5 (*Surface Innovations*, **2020**, *8*, 89-104; IF = 3,016) polega na wykazaniu, że metoda modyfikacji poliuretany opisane w pracy H4 nadaje mu cechy wskazujące na jego lepszą hemokompatybilność.

Badania opisane w pracy H6 (*International Journal of Molecular Sciences*, 2020, *21*, nr 21, 1-18; IF = 5,924) poświęcone ocenie efektywności sterylizacji poliuretanu (w postaci włókniny) bez naruszenia jego istotnych cech fizykochemicznych były stosunkowo mało nowatorskie lecz absolutnie konieczne, bowiem bez ich pozytywnego wyniku wcześniejsze prace Habilitantki nie dawałyby nadziei na możliwość praktycznego zastosowania. Szczęśliwie, poliuretany o specjalnej powierzchni, których otrzymanie zostało opracowane przez dr inż. Beatę Butruk-Raszeję okazały się możliwe do sterylizacji nawet już znanymi roztworami sterylizującymi.

W pracy H7 (*Journal of Biological Engineering*, **2021**, *15*, 1-17; IF = 6,248) Habilitantka opisała wyniki badań zależności osadzania i wzrostu komórek na powierzchni moreli rusztowań poliuretanowych od ich morfologii. Do badań zostały wybrane komórki nabłonka płaskiego i komórki mięśni gładkich, a więc te, które wchodzą w skład naczyń krwionośnych. Modele protez naczyń były wykonane z poliuretanu. Miały budowę jednowarstwową o strukturze włókniny i dwuwarstwową o jednej warstwie litej a drugiej włókninowej. Pragnę zaznaczyć, że o ile opublikowano wiele prac o związkach między budową chemiczną warstwy powierzchniowej polimerów a jej zasiedlaniem przez komórki, to znacznie mniej zbadana jest rola morfologii absorbującego podłoża. Wartość pracy polega również na tym, że są one bliskie projektowanych konstrukcji przewidzianych do praktycznych zastosowań.

Praca H8 (*Journal of Biological Engineering*, 2023, *7*, 1-17; IF = 5,600) poświęcona jest bardzo ważnemu zagadnieniu, wytwarzaniu protez naczyniowych o bardzo małej średnicy (< 6 mm). Jej znaczenie polega na opracowaniu sposobu wytwarzania wielowarstwowych poliuretanowych protez naczyń krwionośnych o średnicy wewnętrznej 5 mm. Protezy

spełniają niezbędne wymagania mechaniczne, szczelności, biokompatybilności i inne niezbędne aby je można poddać badaniom na zwierzętach w wypadku powodzenia badaniom medycznym.

Po wcześniejszych badaniach układów modelowych (publikacja H3) praca H9 (Coatings, 2020, 10, 1-20; IF = 2,881) przedstawia opis sposobu modyfikacji wewnętrznej powierzchni naczyniowej protezy poliuretanowej przez jej pokrycie poli(kwasem akrylowym) i przyłączenie do niej oligopeptydu (arginina-kwas glutaminowy-kwas asparaginowy-walina (REDV)). Modyfikacja powoduje efektywne pokrycie powierzchni protezy komórkami śródbłonna płaskiego z przepływającej krwi i zapewnia jej biokompatybilność.

Praca H10 (Colloids and Surfaces B–Biointerfaces, 2020, 192, 1-6; IF= 5,268) jest kontynuacją i rozwinięciem pracy H1. We wcześniejszej, modelowej modyfikowane były dyski poliuretanowe, w pracy H110 były to próbki o kształcie cylindrycznym, jaki mają protezy naczyń krwionośnych. Taka zmiana kształtu wymagała od Habilitantki opracowania innego sposobu pokrywania powierzchni poliuretanu poliwinylpirolidonem. Dopiero rozwiązanie tego zadania umożliwiło dokończenie pracy nad sposobem wytwarzania protez poliuretanowych powlekanych poliwinylpirolidonem.

Ostatnią pracą zamykającą cykl prac habilitacyjnych dr inż. Beaty Butruk-Raszeji jest oznaczony symbolem H11 patent „Sposób wytwarzania protez naczyniowych małych średnic”, data zgłoszenia: 24.06.2019, data udzielenia patentu 24.06.2021, numer patentu: 238765. Można go uznać jako zamknięcie ważnej części prowadzonych badań.

Podsumowując część recenzji poświęconą omówieniu osiągnięć dr inż. Beaty Butruk-Raszeji opisanych w publikacjach i patencie będących podstawą postępowania habilitacyjnego, wymieniam te, które uważam za najbardziej istotne. Są nimi:

- Wybór zagadnień badawczych ważnych zarówno ze względów praktycznych jak również istotnych dla poznania oddziaływania komórek z powierzchnią polimerów.
- Opracowanie stosunkowo prostych a jednocześnie efektywnych i kontrolowanych metod modyfikacji powierzchni poliuretanu – polimeru stosowanego do produkcji implantów medycznych, w szczególności na protez naczyń krwionośnych.
- Zbadanie znaczenia architektury warstwy powierzchniowej polimerowego podłoża na zasiedlanie go przez komórki – problem ważny, który należy mieć na uwadze podczas projektowania i wytwarzania protez naczyń krwionośnych.
- Zbadanie metod sterylizacji odpowiednich do zastosowania w wypadku poliuretanowych protez naczyniowych o modyfikowanej (hemokompatybilizowanej) warstwie powierzchniowej
- Opracowanie sposobu wytwarzania protez naczyniowych o małej (5 mm) średnicy, które nadają się do użycia w badaniach *in-vivo*).

Zwróciło moją uwagę staranne zaplanowanie całego cyklu badań. Rozpoczynają go badania układów modelowych, przy czym już od początku jest widoczny konkretny cel praktyczny. W drugim etapie przeprowadzone zostały „badania warsztatowe” mające na celu wyczerpujące scharakteryzowanie wytworzonych materiałów, zarówno ze względu na właściwości

mechaniczne jak i interakcje z układami komórkowymi. Cykl kończą badania wskazujące, że otrzymane protezy powinny uzyskać dopuszczenie do badań na zwierzętach a opracowania, jakie powstały mają ochronę patentową.

Ocena dorobku naukowego habilitantki, niezwiązanego bezpośrednio z osiągnięciem naukowym stanowiącym podstawę postępowania habilitacyjnego

Na dorobek publikacyjny, jaki stanowią prace, których dr inż. Beata Butruk-Raszeja nie włączyła do cyklu habilitacyjnego składa się:

Przed uzyskaniem stopnia doktora: 5 znajdujących się w bazie Journal Citation Reports (JCR), 9 opublikowanych w czasopismach spoza bazy JCR i 3 rozdziały w monografiach.

Po uzyskaniu stopnia doktora: 14 w czasopismach z bazy JCR i 2 w czasopismach spoza tej bazy. Łączny dorobek uzyskany po uzyskaniu stopnia doktora obejmujący prace z bazy JCR włączone i nie włączone do cyklu habilitacyjnego wynosi 24. W stosunku do liczby prac (baza JCR) opublikowanych przed doktoratem (5 + 1 włączona do cyklu habilitacyjnego) zwiększył się on znacznie.

Na dorobek naukowy habilitantki składają się również prezentacje konferencyjne. Wśród nich 8 to prezentacje ustne (część *on-line*) i 23 prezentacji plakatowych.

W sumie, uważam, że dorobek naukowy, którego Habilitantka nie włączyła do cyklu prac stanowiących podstawę habilitacji jest znaczny i łącznie z prezentacjami konferencyjnymi odpowiada oczekiwaniom wobec kandydatki/kandydata do stopnia doktora habilitowanego.

Wartościowy dorobek naukowy Habilitantki stanowi również jej współautorstwo patentów. Są to dwa patenty przyznane (jeden przed i jeden po doktoracie) oraz jedno zgłoszenie patentowe. Realne jego znaczenie tego dorobku będzie zależało od powodzenia w komercjalizacji.

Działalność dydaktyczna

Po obronie pracy doktorskiej w grudniu 2013 roku, od roku 2014 do chwili obecnej dr inż. Beata Butruk-Raszeja jest zatrudniona na Wydziale Inżynierii Chemicznej i Procesowej Politechniki Warszawskiej na stanowisku adiunkt. Z tą formą zatrudnienia poza obowiązkiem prowadzenia badań naukowych wiąże się obowiązek prowadzenia zajęć dydaktycznych. Zajęcia dydaktyczne prowadzi również na Wydziale Chemicznym Politechniki Warszawskiej. Są to zajęcia w zakresie Biotechnologii, Inżynierii chemicznej i procesowej (specjalizacja Bioinżynieria) oraz Inżynierii chemicznej i procesowej (specjalizacja Inżynieria produktów nanostrukturalnych). Są to zarówno wykłady jak i zajęcia laboratoryjne. Habilitantka przygotowywała programy oraz materiały dydaktyczne do tych zajęć. Gdy zachodzi potrzeba, aktualizuje je na bieżąco. Pod kierunkiem dr inż. Beaty Butruk-Raszeji zostało wykonanych 40 prac dyplomowych, była promotorem 26 prac magisterskich i 14 inżynierskich. Wyniki pracy dydaktycznej świadczą o bardzo dobrym przygotowaniu Habilitantki do pełnienia obowiązków nauczyciela akademickiego.

Elementy dydaktyczne i organizacyjne znajdują się również w w wielu innych działaniach Habilitantki, w tym, w opiece nad młodzieżą licealną i studentami uczestniczącymi w programie Erasmus oraz w różnych formach popularyzacji wiedzy (np. wywiad radiowy, wykład na Uniwersytecie Trzeciego wieku).

Działalność organizacyjna i naukowo organizacyjna

Dr inż. Beata Butruk-Raszeja prowadziła działalność organizacyjną w istotny sposób związaną z możliwościami rozwoju pracy badawczej. Wart podkreślenia jest udział Habilitantki w trzynastu projektach finansowanych ze środków pozyskiwanych na drodze konkursu (NCN, NCBiR, Ministerstwo Zdrowia). Kierowanie czterema z nich a w pozostałych udział jako wykonawcą. Część z nich była/jest realizowana w ramach współpracy międzypespółowej, w tym międzynarodowej (współpraca z SEON, Erlangen, Niemcy; z Uniwersytetem w Durbanie, RPA oraz z Uniwersytetem w Taipei, Tajwan). Habilitantka uczestniczyła w europejskich projektach Zintegrowanej Inicjatywy Europejskich Laserowych Infrastruktur Badawczych, Laserlab-Europe finansowanej w ramach programów europejskich 7PR oraz Horyzont 2020. Wszystkie one wymagały umiejętności organizacyjnych. Nie można również zapominać na codziennej pracy organizacyjnej związanej z kierowaniem Laboratorium Inżynierii Powierzchni i Protez Naczyniowych (BioGraftLab).

Dr inż. Beata Butruk-Raszeja wielokrotnie była zapraszana przez redakcje czasopism naukowych (29 z listy JCR) do recenzowania nadesłanych manuskryptów. Ponadto w roku 2020 recenzowała rozprawę doktorskiej: Bob Lee, „Plasma– based modifications of synthetic vascular grafts” na prośbę z Uniwersytetu w Sydney (Australia).

Aktywność naukowa realizowana w więcej niż jednej uczelni naukowej, w szczególności zagranicznej

Ustawa *Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce* z 20 lipca 2018 wymaga od kandydata, który ubiega się o stopień doktora habilitowanego, aby podczas swojej kariery zawodowej zdobył doświadczenie w wyniku badań naukowych realizowanych w więcej niż jednej uczelni lub instytucji badawczej, w szczególności zagranicznej. Spełnienie tego wymogu ma na celu sprzyjanie poszerzaniu wiedzy najczęściej młodych pracowników naukowych o tematyce, metodach i organizacji badań w innych zespołach niż zespoły w macierzystej instytucji. Doświadczenie zdobyte podczas pracy w tych zespołach powinno mieć istotny wpływ na sposób uprawiania nauki przez badacza, który wraz ze stopniem doktora habilitowanego uzyskuje prawa do w pełni samodzielnej pracy naukowej i formalne uprawnienia do kierowania zespołami badawczymi. Wspomniany wymóg dr inż. Beata Butruk-Raszeja spełniła odbywając w 2010 roku dwumiesięczny staż w Centre of Nanotechnology and Regenerative Medicine, University College London w Wielkiej Brytanii i w 2022 trzymiesięczny w Klinice Uniwersyteckiej Erlangen, Friedrich-Alexander University Erlangen-Nürnberg (FAU), Erlangen, Niemcy.

Podsumowanie

Moja ocena wszystkich elementów rozprawy habilitacyjnej dr inż. Beaty Butruk-Raszeji jest zdecydowanie pozytywna. Jej największe osiągnięcie naukowe zostało opisane w dziesięciu publikacjach i jednym patencie stanowiących podstawę rozprawy. Ta ocena odnosi się zarówno do opisanych w nich badań modelowych, podczas których zostały opracowane podstawy metod wytwarzania protez naczyniowych jak również prac zawierających opisy wytwarzania protez w ostatecznej formie.

Bardzo dobrze oceniam dorobek naukowy niewłączony przez Habilitantkę do rozprawy. Jego tematyka jest spójna z tematyką prac składających się na cykl prac habilitacyjnych.

Bardzo wysoko oceniam również aktywność naukową Habilitantki podczas badań prowadzonych wspólnie z badaczami z zagranicznych i krajowych instytucji spoza macierzystej uczelni.

Biorąc pod uwagę wszystkie aspekty ocenianej rozprawy habilitacyjnej uważam, że w sumie w pełni spełnia ona wymagania określone w ustawie *Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce* z 20 lipca 2018 roku i w komisji do sprawy przewodu habilitacyjnego będę głosował za rekomendowaniem Radzie Naukowej Dyscypliny Inżynieria Chemiczna Politechniki Warszawskiej podjęcie kroków w celu nadania dr. inż. Beacie Butruk-Raszeji stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk inżynieryjno-technicznych, w dyscyplinie inżynieria chemiczna.

Łódź, 2 maja 2024

