Politechnika Krakowska
im. Tadeusza Kościuszki

Wydział Inżynierii
i Technologii Chemicznej
WITCH

Kraków 30.09.2019 r.

Prof. dr hab. inż. Dariusz Bogdał, prof. zw. PK

Recenzja całokształtu dorobku Pani dr inż. Magdaleny Ziąbki z uwzględnieniem osiągnięcia naukowego przedstawionego w formie cyklu monotematycznych publikacji zatytułowanego: „Polimerowy implant otolaryngologiczny modyfikowany nanocząstkami srebra w aspekcie wybranych właściwości fizykochemicznych i biologicznych"

Pani dr inż. Magdalena Ziąbka ukończyła studia **magisterskie** w 2005 r. na Wydziale Inżynierii Materiałowej i Ceramiki Akademii Górniczo-Hutniczej (AGH) w Krakowie - kierunek Inżynieria Materiałowa. Następnie w latach 2006-2011 była uczestnikiem studiów doktoranckich również na Wydziale Inżynierii Materiałowej i Ceramiki w Katedrze Biomateriałów. Studia doktoranckie ukończyła uzyskując stopień doktora nauk technicznych na podstawie dysertacji „Badania nad opracowaniem wielofunkcyjnych kompozytów polimerowych o działaniu antybakteryjnym przeznaczonych od rekonstrukcji laryngologicznych", która została wyróżniona - promotorem był Pan prof. dr hab. inż. Jan Chłopek.

W latach 2011-2014 Pani dr inż. Magdalena Ziąbka pracowała na stanowisku technologa, następnie w latach 2014-2016 specjalisty naukowo-technicznego, a obecnie starszego specjalisty naukowo-technicznego w Katedrze Ceramiki i Materiałów Ogniotrwałych AGH.

Działalność naukowa

Działalność naukowa i aktywność badawcza Pani dr inż. Magdaleny Ziąbki związane są przede wszystkim z badaniami nad biomateriałami służącymi do otrzymywania implantów wspomagających regenerację tkanki mięśniowej o działaniu antybakteryjnym, przyśpieszających proces proliferacji komórek fibroblastów i osteoblastów ludzkich.

Aktywność badawczą Pani dr inż. Magdaleny Ziąbki rozpoczęła badaniami nad otrzymywaniem wielofunkcyjnych kompozytów polimerowych o działaniu antybakteryjnym do rekonstrukcji laryngologicznych. Kompozyty miały charakteryzować się nie tylko skutecznym działaniem antybakteryjnym w środowisku biologicznym, ale także umożliwiać odtworzenie ciągłości budowy zastępowanych tkanek. Badania te były przedmiotem pracy doktorskiej i stanowiły przygotowanie oraz istotny wkład do obecnej tematyki badawczej dotyczącej otrzymywania polimerowych implantów otolaryngologicznych.

Ocena cyklu prac będących podstawą postępowania habilitacyjnego opublikowanych w latach 2014-2019

Podstawę postępowania habilitacyjnego Pani dr inż. Magdaleny Ziąbki stanowi cykl prac zatytułowany **„Polimerowy implant otolaryngologiczny modyfikowany nanocząstkami srebra w aspekcie wybranych właściwości fizykochemicznych i biologicznych"**, składający się z 11 publikacji i 2 patentów, przy czym we wszystkich pracach Habilitantka jest pierwszym autorem. Otrzymywane przez Panią dr inż. Magdalenę Ziąbkę biomateriały i implanty były ponadto poddawane badaniom trwałości biologicznej in vitro w środowisku biologicznym. Określono ich właściwości fizykochemiczne, w tym właściwości mechaniczne oraz charakterystykę mikrostrukturalną i powierzchniową. Przedstawione zostały badania w hodowlach bakteriii komórek in vitro, uwalniania jonów srebra Ag+, badania in vivo na zwierzętach, oceny ex vivo histologicznej, histochemicznej i histoenzymatycznej. Wykonano kompleksowe badania kliniczne pacjentów z zaimplantowaną protezą.

Pierwszą grupę badanych materiałów były kompozyty polimerowe na osnowie z polilaktydu modyfikowanego nanocząstkami srebra (**H1**). Habilitantka opracowała metodę otrzymywania kompozytów polimerowych w postaci cienkich folii modyfikowanych nanocząstkami srebra w ilości 1,5% do 3% wag. Przeprowadziła ocenę wpływu nanocząstek srebra na właściwości powierzchniowe otrzymywanych materiałów oraz ocenę skuteczności antybakteryjnej w korelacji z ilością wprowadzonych do matrycy polimerowej nanocząstek srebra. Następnie stwierdzono, że resorpcją polimeru w płynach fizjologicznych, powoduje uwalnianie jonów srebra oraz odrywanie się nanocząstek srebra od matrycy polimerowej, co może mieć negatywny wpływ na planowane zastosowania medyczne, ponieważ migrujące nanocząstki srebra w krwioobiegu mogą być toksyczne.

Kolejną grupą materiałów były kompozyty otrzymywane z biostabilnych polimerów stosowanych w medycynie tj. polietylen o wysokiej gęstości (HDPE), polimetakrylan metylu (PMMA), polipropylen (PP) oraz kopolimery akrylonitryl-butadien-styren (ABS). Wykorzystano przede wszystkim termoplastyczne polimery medyczne z certyfikacją producentów. W porównaniu do pierwszego etapu badań w kompozytach zmniejszono zawartość nanocząstek od 0,1% do 1,0% wag. w całej objętości. Otrzymano w sumie 36 rodzajów kompozytów, z czego 17 stanowiły kompozyty ABS, 9 stanowiły kompozyty PMMA, 6 PP i 4 HDPE, których wytwarzano próbki w trzech kształtach: krążki do badań biologicznych in vitro, wiosła do badań mechanicznych, protezy

typu PORP (otoimplanty) przeznaczone do badań in vivo i ex vivo na zwierzętach oraz badań klinicznych u pacjentów.

W przypadku kompozytów na osnowie HDPE zawierających nanocząstki srebra stwierdzono, że kompozyty otrzymywane metodą wytłaczania i wtrysku nie wykazują działania cytotoksycznego nanocząstek srebra w stosunku do komórek osteoblastów i fibroblastów do zawartości 1% wag. W matrycy polimerowej, a przypadku długich hodowli (3 i 7 dniowych) cytotoksyczność jest nieznaczna dla obydwu rodzajów komórek. Wykazano również działanie bakteriobójcze nanocząstek srebra i wraz ze wzrostem zawartości nanododatku obserwowano silniejszy efekt bakteriobójczy. Zaobserwowano także brak efektu przeciwbakteryjnego w przypadku nanocząstek wielkości powyżej 80 nm (**H2**). Należy zaznaczyć, że wyniki badań związane z zastosowaniem HDPE do otrzymywania otoimplantów były przedmiotem udzielonych patentów krajowego (**H7**) oraz europejskiego (**H8**).

W kolejnym etapie przeprowadzono badania właściwości mechanicznych kompozytów PP i ABS zawierających nanocząstki srebra w ilości 0,5 i 1,0% wag. Wykazano, że metoda otrzymywania kompozytów poprzez wytłaczanie i wtrysk nie pogarsza ich właściwości mechanicznych, ponadto poprzez zmianę ilości nanocząstek srebra można zmieniać wartości wytrzymałości mechanicznej, wydłużenia przy zerwaniu i moduł Younga. Wzrost zawartości nanocząstek srebra do 1% wag. powodował wzrost wytrzymałości i wzrost modułu Younga kompozytów. Wszystkie materiały kompozytowe wykazywały charakter hydrofilowy, zawartość kąta zwilżania mieściła się w przedziale 75-90°, a dodatek modyfikujący w postaci nanocząstek srebra nie wpływa znacząco na wielkość kąta zwilżania (**H4**).

Podobnie dla kompozytów PMMA i ABS oceniono stabilność za pomocą skaningowego mikroskopu elektronowego i propagacji fal ultradźwiękowych. Wszystkie pomiary przeprowadzono określając zarówno parametry początkowe, jak i po 6 i 12 miesiącach inkubacji w wodzie dejonizowanej. Kompozyty PMMA charakteryzowały się znacznie mniejszą chropowatością powierzchni w porównaniu do kompozytów ABS. Obecność nanocząstek srebra w obu typach matrycy nie wpływa znacząco na chropowatość powierzchni. Przed inkubacją wartości parametru Ra dla materiałów PMMA były w zakresie 60–72 nm, podczas gdy dla materiałów ABS wartości te znajdowały się w zakresie 44–54 nm, co wskazuje na małą chropowatość powierzchni obu grup materiałów. Wartości parametru Ra po inkubacji w wodzie dejonizowanej wykazują tendencję wzrostową. Uzyskane wyniki wykazały, że ani technologia przygotowania ani ilość modyfikatora nie wpływają niekorzystnie na właściwości mechaniczne testowane kompozytów, a wbudowany modyfikator nie zmienia znacząco właściwości powierzchni. Wartości prędkości rozchodzenia się fali podłużnej ultradźwiękowej

uzyskane dla materiałów przed i po inkubacji w wodzie dejonizowanej wskazują, że materiały oparte na matrycy ABS charakteryzują się mniejszą prędkością propagacji fali, w porównaniu do materiałów PMMA (**H11**).

W dalszym etapie badań stwierdzono, że stosując technologię wytłaczania i wtrysku możliwe jest precyzyjne wytworzenie implantu ucha środkowego z kompozytów ABS. Zarówno kształt, konstrukcja jak i wymiary implantu spełniały kryteria zaprojektowanego prototypu. Przeprowadzono testy chropowatości powierzchni za pomocą AFM w celu ustalenia topografii materiałów i rozkładu nanocząstek srebra na powierzchni próbek. Testy AFM wykazały, że wszystkie materiały charakteryzują się średnią arytmetyczną odchylenia profilu chropowatości (Ra) mniejszą niż 35 nm i średnią kwadratową odchylenia profilu chropowatości (Rq) poniżej 50 nm, co wskazuje na małą chropowatość powierzchni. Wzrost chropowatości związany był z ilością modyfikatora, im więcej nanocząstek srebra zostało włączone do matrycy polimerowej, tym więcej obserwuje się ich bliżej powierzchni, stąd były większe różnice w wysokości profilu (**H3**). Zaobserwowano, że chropowatość wzrasta wraz z czasem inkubacji materiałów w płynach fizjologicznych, z powodu wymywania nanocząstek srebra z powierzchni kompozytów (**H9**).

Kontynuując badania materiałów kompozytowych na osnowie ABS stwierdzono, że dodatek nanocząstek srebra o rozmiarze poniżej 50 nm w ilości 0,1% wagowych jest wystarczający by wywołać silny efekt bakteriobójczy wobec wzorcowych szczepów bakterii Gram (+) i Gram (-). Ponadto zastosowanie nanocząstek srebra o rozmiarach poniżej 50nm nie jest cytotoksyczne, zaobserwowano lepszą adhezję, większy stopień proliferacji i większą żywotność komórek ludzkich fibroblastów i osteoblastów w przypadku implantów zawierających nanocząstki srebra (**H5**). Stwierdzono prawidłową morfologię komórek i pozytywny wpływ nanocząstek srebra na szybszą proliferaję komórek, najwyższy poziom proliferacji osiągały fibroblasty osadzone na kompozytach zawierających nanocząstki srebra. Przyczyną wzmożonego tempa namnażania komórek w przypadku materiału kompozytowego był wzrost chropowatości powierzchni (**H9**).

Biokompatybilność implantów oceniano w badaniach in vivo na szczurach po 4, 12, 24 i 48 tygodniach implantacji. Proces gojenia się tkanek i cytotoksyczność implantów były ocenione na podstawie obserwacji mikroskopowych morfologii materiałów. Stwierdzono, że implanty z niemodyfikowanego ABS i modyfikowane nanosrebrem ABS umożliwiały wytworzenie tkanki ziarninowej, która została następnie zastąpiona regenerującą tkanką mięśniową. Ponadto, nieco mniejszy obszar tkanki ziarninowej zaobserwowano w otoczeniu protez domieszkowanych

nanocząsteczkami srebra niż w przypadku protezy z czystego ABS. Kinetykę uwalniania jonów srebra z implantów zbadano za pomocą spektrometrii ICP-MS, wykazano, że jony srebra Ag+ nie przedostają się do krwi zwierząt. Wyniki wykazały, że implant ucha środkowego z modyfikacją nanocząstkami srebra jest biokompatybilny i może być stosowany w rekonstrukcji kostnej (**H6**).

W końcowym etapie badań stwierdzono, że kompozyt ABS jest odpowiednim materiałem do wykonania implantu ucha środkowego i zastosowań otolaryngologicznych, ponieważ zapewnia stabilność takich parametrów jak: wytrzymałość na zerwanie, moduł Younga, twardość, prędkość propagacji podłużnej fali ultradźwiękowej, pH, przewodność elektryczna oraz zachowanie kształtów protezy w czasie (**H12**).

Można stwierdzić, że znakomitym podsumowaniem badań prowadzonych przez Panią dr inż. Magdalenę Ziąbkę były badania kliniczne, w czasie których skuteczność Otoimplantu została potwierdzona w badaniach na grupie 3 pacjentów. Protezy wykazywały działanie bakteriobójcze i grzybobójcze oraz powodowały odbudowę uszkodzonych struktur kostnych. Natomiast kształt i konstrukcja Otoimplantu pozwala chirurgom umieścić go dokładnie w środkowej przestrzeni ucha. Podczas badań mikrobiologicznych nie zaobserwowano obecności patologicznej flory bakteryjnej i grzybiczej w przestrzeniach ucha środkowego. Pacjenci z zastosowaną protezą przyznali subiektywną poprawę słuchu, co zostało później potwierdzone wynikami badań audiologicznych. Średnia poprawa słuchu badanej grupie wyniosła 36% (**H13**).

Procedury prowadzące do otrzymania protezy ucha środkowego od koncepcji teoretycznej do prób klinicznych przedstawiono w pozycji **H10.**

Podsumowując tę część recenzji należy podkreślić, że Pani dr inż. Magdalena Ziąbka posiada umiejętności i kompetencje prowadzania badań z wykorzystaniem różnych technik z zakresu przetwórstwa tworzyw sztucznych, obrazowania i analizy materiałów z wykorzystaniem mikroskopii skaningowej i transmisyjnej, instrumentalnych w celu określenia właściwości mechanicznych materiałów i kompozytów polimerowych.

Przedstawione badania są kompleksowe, czyli Pani dr inż. Magdalena Ziąbka nie ogranicza się tylko do charakterystyki otrzymanych kompozytów polimerowych i wykonanych z nich implantów, ale rozszerza badania o określenie działania antybakteryjnego, efektu cytotoksycznego oraz wpływu kompozytów na adhezję, różnicowanie i proliferację komórek, co doprowadziło do badań klinicznych implantów.

Ocena całości dorobku naukowego Pani dr inż. Magdaleny Ziąbki

Pani dr inż. Magdalena Ziąbka jest autorką i współautorką 40 oryginalnych prac naukowych przedstawionych w czasopismach naukowych z listy JCR (*Journal Citation Reports*), z których 35 prac opublikowano po otrzymaniu stopnia naukowego doktora oraz 5 rozdziałów w monografiach naukowych. Należy dodać, że Habilitantka jest również jest autorką i współautorką 46 publikacji w czasopismach spoza listy JCR i recenzowanych materiałach konferencyjnych, z których 26 opublikowano po otrzymaniu stopnia naukowego doktora.

Sumaryczna wartość współczynnika wpływu (IF) dla prac opublikowanych po uzyskaniu stopnia doktorowania wynosi 86,678, a dla wszystkich prac 96,306. Należy podkreślić, że większość prac naukowych opublikowano w czasopismach o zasięgu międzynarodowych tj.: *Macromolecules* (IF 4,8), *Journal of the European Ceramic Society* (IF 3,4), *International Journal of Hydrogen Energy* (IF 3,2), *Ceramics International* (IF3 ,0), *IEEE Sensor Journals* (IF 2,5), *International Journal of Nanomedicine* (IF 4,3), *Composites. Part A, applied Science and Manufacturing* (4,1), *Journal of Thermal Analysis* (IF 2,2), *Journal of Solid State Chemistry* (2,2), *Journal of Power Sources* (IF 6,6), *Materials nad Design* (IF 4,5), *Solid State Ionics* (IF 2,7), *Spectrochimica Acta. Part A, Molecular and Biomolecular Spectroscopy* (IF 2,9), *Journal of the Mechanical Behavor of Biomedical Materials* (IF 3,2), *Biomass and Bioenergy* (IF 35), *Arabian Journal of Chemistry* (IF 3,0), a więc zostały one zweryfikowane i ocenione pozytywnie przez specjalistów zagranicznych.

Prace Pani dr inż. Magdaleny Ziąbki były cytowane (bez autocytowań) 153 razy, a aktualny H-indeks wynosi 9 (scopus.com), trzeba jednak podkreślić, że większość przedstawionych do oceny prac naukowych zostało opublikowanych niedawno, a więc liczba ich cytowań powinna systematycznie wzrastać. Wyniki badań były również prezentowane na konferencjach krajowych i zagranicznych: 71 materiały zmieszczone w materiałach konferencyjnych.

Pani dr inż. Magdalena Ziąbka jest również współautorem 2 udzielonych patentów, które zostały udzielone po doktoracie, oraz 4 zgłoszeń patentowych. We wszystkich patentach i zgłoszeniach patentowych Habilitantka jest pierwszym autorem.

Za działalność naukową Pani dr inż. Magdalena Ziąbka otrzymała czterokrotnie Nagrodę Rektora AGH w latach 2018, 2017, 2015 i 2010. Otrzymywała również stypendium dla wybitnych młodych naukowców MNiSW w latach 2014-2016.

Habilitantka brała udział w realizacji 20 projektów naukowo-badawczych jako główny wykonawca lub wykonawca, a przede wszystkim była kierownikiem 2 projektów **Patent Plus** i **LIDER** finansowanych z NCBiR.

Pani dr inż. dr inż. Magdalena Ziąbka była siedmiokrotnie proszona o napisanie recenzji w czasopismach międzynarodowych, co świadczy, o uznaniu jej kwalifikacji naukowych w kraju i za granicą.

Należy podkreślić, że Habilitantka odbyła szereg staży oraz uczestniczyła w szkoleniach i warsztatach w wielu ośrodkach krajowych i zagranicznych (Załącznik nr 3).

Całość dorobku naukowego oceniam bardzo dobrze i stwierdzam, że Habilitantka potrafi samodzielnie prowadzić badania, formułować i realizować zadania badawcze.

Ocena działalności dydaktycznej i organizacyjnej Pani dr inż. Magdaleny Ziąbki

Pani dr inż. Magdalena Ziąbka była do tej pory zatrudniona na stanowiskach naukowo-technicznych, stąd nie miała możliwości prowadzenia wielu zajęć dydaktycznych. Przygotowała zajęcia laboratoryjnych dla studentów Wydziału Inżynierii Materiałowej i Ceramiki AGH z zakresu elektronowej mikroskopii i spektroskopii dyspersji energii promieniowania rentgenowskiego.

Prowadziła zajęcia dydaktyczne, głównie laboratoria, z przedmiotów: Materiałoznawstwo, Biomateriały – Materiały dla Medycyny, Sztuczne Narządy Przetwórstwo Tworzyw Sztucznych, Metody badawcze z użyciem Mikroskopii Skaningowej i Mikroanalizy w języku polskim i angielskim. Habilitantka prowadziła także zajęcia dla Technikum Chemicznego w Krakowie dla klas III z metod badawczych z wykorzystaniem mikroskopii skaningowej i mikroanalizy.

Pani dr inż. Magdalena Ziąbka została powołana na promotora pomocniczego w dwóch wszczętych przewodach doktorskich na Uniwersytecie Rzeszowskim i Akademii Techniczno-Humanistycznej w Bielsku-Białej, była promotorem 4 prac inżynierskich i 1 magisterskiej, a także recenzentem 3 prac inżynierskich i 1 magisterskiej.

Biorąc pod uwagę działalność organizacyjną, można stwierdzić, że Pani dr inż. Magdalena Ziąbka aktywnie uczestniczyła i uczestniczy w pracach uczelni i wydziału. Brała udział w pracach Wydziałowej Komisji Rekrutacyjnej Międzywydziałowej Szkoły Inżynierii Biomedycznej. Była członkiem Rady Wydziału Inżynierii Materiałowej i Ceramiki AGH. Obecnie jest Elektorem Uczelnianego Kolegium Elektorów na kadencję 2016-2020 oraz ekspertem Polskiej Komisji Akredytacyjnej w dziedzinie nauk technicznych w dyscyplinie biocybernetyka i inżynieria biomedyczna.

Pani dr inż. Magdalena Ziąbka prowadzi szeroką współpracę z wieloma instytucjami naukowo badawczymi i ośrodkami medycznymi (Załącznik nr 3), która jest potwierdzona realizacją projektów, wspólnymi publikacjami i wystąpieniami konferencyjnymi

Podsumowując przedstawiony do oceny dorobek naukowy, dydaktyczny, a także działalność organizacyjną Pani dr inż. Magdaleny Ziąbki, stwierdzam, że jest ona bardzo wartościowym naukowcem o szerokich zainteresowaniach i umiejętnościami współpracy z wieloma ośrodkami naukowymi, a cykl prac zatytułowany **„Polimerowy implant otolaryngologiczny modyfikowany nanocząstkami srebra w aspekcie wybranych właściwości fizykochemicznych i biologicznych"** w pełni wpisuje się w wymogi stawiane w postępowaniu habilitacyjnymi i wnosi istotny wkład w rozwój dyscypliny naukowej uprawianej przez Habilitantkę. Uznając, że wszystkie warunki określone w Ustawie o Stopniach Naukowych i Tytule Naukowym z dnia 4 marca 2003 r. wraz z późniejszymi zmianami zostały spełnione wnioskuję do Rady Dyscypliny Inżynieria Materiałowa AGH o nadanie Pani dr inż. Magdalenie Ziąbce stopnia naukowego doktora habilitowanego w dziedzinie nauk inżynieryjno-technicznych.