



[PROFESOR UMP
[DR HAB. N. FARM. MARCIN WIERZCHOWSKI]

Poznań, 19.01.2026

Recenzja

Rozprawy doktorskiej mgr Adama Chyżego
pt.:” Synteza materiałów hydrożelowych, właściwości fizykochemiczne oraz ich
zastosowanie jako nośniki substancji farmakologicznie aktywnych”

Przedstawiona do oceny dysertacja Pana magistra Adama Chyżego została wykonana w Zakładzie Chemii Organicznej Wydziału Lekarskiego z Oddziałem Stomatologii i Oddziałem Nauczania w Języku Angielskim pod kierunkiem Pani Promotor prof. dr hab. Marty Elizy Płońskiej-Brzezińskiej w ramach kształcenia w Szkole Doktorskiej UMB.

W ramach formalnej oceny pracy doktorskiej można stwierdzić, że podstawą rozprawy doktorskiej jest spójny tematycznie cykl trzech publikacji opublikowanych w latach 2022-2025 w czasopiśmie *Molecules*:

1. Chyży A., Płońska-Brzezińska M.; Hydrogel Properties and Their Impact on Regenerative Medicine and Tissue Engineering; *Molecules*, **2020**; 25(24); 5795 (P.1)
2. Chyży A., Pawelski D., Vivcharenko V., Przekora A., Bratychak M., Astakhova O., Breczko J., Drożdżal P., Płońska-Brzezińska M.; Microwave-Assisted Synthesis of Modified Glycidyl Methacrylate-Ethyl Methacrylate Oligomers, Their Physico-Chemical and Biological Characteristics; *Molecules*; **2022**; 27(2); 337 (P.2)
3. Chyży A., Gnatowski P., Piłat E., Sienkiewicz M., Woźniak K., Wojnicka M., Brzeziński K., Płońska-Brzezińska M.; Formation and Characterization of Xylitol-Modified Glycidyl Methacrylate-co-Ethyl Methacrylate Matrices for Controlled Release of Antimicrobial Compounds; *Molecules*; **2025**; 30(15); 3083 (P.3)

W skład cyklu wchodzi jedna praca przeglądowa oraz dwie eksperymentalne o sumarycznej wartości współczynnika **Impact Factor** równej **13,612** i punktacji **MEiN 420**.

W powyżej wymienionych, publikacjach Doktorant jest pierwszym autorem. Poddawana ocenie dysertacja składa się z autoreferatu, manuskryptów publikacji i powiązanych z nimi materiałów dodatkowych oraz niezbędnych oświadczeń oraz streszczeń. Dysertacja liczy 228 stron, i 18 rozdziałów.

Dokonując merytorycznej oceny pracy doktorskiej można formalnie podzielić na trzy typy. Rozdziały 1-2 oraz 10-18 rozdziały zawierają niezbędne informacje formalne niezbędne do



[PROFESOR UMP
[DR HAB. N. FARM. MARCIN WIERZCHOWSKI]

oceny dysertacji jak wykazy skrótów, wykazy publikacji czy niezbędne oświadczenia. Rozdział numer 3 dokonuje wprowadzenia w tematykę związaną z zastosowaniem materiałów hydrożelowych na podstawie publikacji **P.1**. Pozostałe rozdziały 4 (Cel pracy), 5 (Część eksperymentalna - materiały i metody badawcze) oraz 6 (Część badawcza) stanowią podstawę części eksperymentalnej powiązanej z publikacjami **P.2** i **P.3**.

W rozdziale 4 – „Wprowadzenie” Doktorant przybliżył podstawy dotyczące budowy i otrzymywania hydrożeli stosowanych w medycynie i farmacji pochodzenia naturalnego bądź syntetycznego. Przedstawi zalety ich stosowania np. w leczeniu otwartych ran, stosowane mechanizmy ładowania substancji leczniczych w strukturę DDS oraz wybrane przykłady hydrożeli o unikalnych właściwościach do zastosowań biomedycznych. Autor przedstawił wiele zalet zastosowania matryc hydrożelowych, w tym samonaprawialnych, przykłady hydrożeli dających możliwość inteligentnego sterowania procesem - wrażliwych na czynniki zewnętrzne jak pH, temperatura, promieniowanie UV itd. W rozdziale 5 Autor przedstawia szczegółowo zastosowane metody i niezbędną wiedzę dotyczącą syntezy, spektroskopii w podczerwieni z transformacją Fouriera, analizy chromatografii wykluczenia, określenia liczby epoksydowej, badanie zdolności do pęcznienia, oceny cytotoksyczności testem MTT, badanie kąta zwilżania i własności reologicznych, badanie uwalniania substancji modelowych oraz ustalenie kinetyki tego procesu.

Głównym celem pracy przedstawionym przez Autora było otrzymanie materiałów hydrożelowych na bazie monomerów metakrylanu glicydylu i metakrylanu etylu, o przewidywanym działaniu przeciwdrobnoustrojowym do podawania zewnętrznego.

Cele szczegółowe niniejszej pracy badawczej Autor sformułował następująco:

1. Opracowanie metodologii otrzymywania kooligomeru [P(EMA)-co-(GMA)] oraz jego zmodyfikowanych form z wykorzystaniem syntezy wspomaganej promieniowaniem mikrofalowym.
2. Modyfikacja łańcucha [P(EMA)-co-(GMA)], w celu zwiększenia jego hydrofilowości, oraz otrzymanie matryc hydrożelowych zawierających zmodyfikowany kooligomer.
3. Określenie właściwości fizycznych i chemicznych otrzymanych kooligomerów oraz matryc hydrożelowych zawierających [P(EMA)-co-(GMA)]-XYL.
4. Określenie cytotoksyczności uzyskanych materiałów wobec fibroblastów skóry ludzkiej.



5. Określenie właściwości przeciwbakteryjnych otrzymanych hydrożeli zawierających [P(EMA)-co-(GMA)]-XYL w stosunku do *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* i *Staphylococcus epidermidis*.
6. Określenie możliwości wykorzystania matryc zawierających [P(EMA)-co-(GMA)]-XYL jako nośników substancji farmakologicznie aktywnych.
7. Określenie profilu uwalniania substancji biologicznie czynnych z matrycy hydrożelowej zawierającej [P(EMA)-co-(GMA)]-XYL/AGR.
8. Określenie mechanizmu uwalniania substancji biologicznie czynnych z matrycy hydrożelowej zawierającej [P(EMA)-co-(GMA)]-XYL z wykorzystaniem modeli kinetycznych.

W rozdziale 6 Część badawcza Doktorant przedstawia sposób realizacji szczegółowych celów i dokonał odpowiedniego komentarza. Nowe, bazowe kooligomeru [P(EMA)-co-(GMA)] zsyntetyzowano metodą klasyczną jak i z zastosowaniem ogrzewania mikrofalowego. W dalszym etapie dzięki obecności pierścienia oksiranowego rozbudowano strukturę o kooligomeru dzięki przyłączeniu etanoloaminy, L-ornityny i ksylitolu. W celu określenia budowy otrzymanych kooligomerów przeprowadzono eksperymenty takie jak protonowy NMR, spektroskopia FT-IR, wyznaczono rozkład masy molekularnej kooligomerów za pomocą chromatografii wykluczenia (HPLC-GPC/SEC) oraz miareczkowanie alkacymetryczne w przypadku bazowego [P(EMA)-co-(GMA)]. Dodatkowo za otrzymanych matryc zbadano trwałość termiczną metodą analizy termogravimetrycznej, porównano powierzchnię skaningową mikroskopią elektronową, zdolność do pęcznienia, wartości kąta zwilżania oraz badanie cytotoksyczności wobec komórek prawidłowych. Ten ostatni parametr zdecydował, że do dalszych etapów badań wybrano ksylitolową pochodną kooligomerów [P(EMA)-co-(GMA)]-XYL. Zbadano do uwalniania substancji czynnych o właściwościach przeciwbakteryjnych, takich jak bacytracyna, fioleto genecjanowy, furazydynę i zieleń brylantową badając skuteczność wobec *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* i *Staphylococcus epidermidis*. Strefy zahamowania wzrostu bakterii obserwowano nawet przy niskich stężeniach API, co wskazuje na możliwość stosowania niskich dawek antybiotyków w celu utrzymania aktywności przeciwdrobnoustrojowej matryc hydrożelowych. Wybrana matryca okazała się bardziej skuteczna od wybranej jako standard agarozy. W eksperymentach dotyczących uwalniania API zastosowano 2 różne formułacje zawierając różny stosunek



matrycy [P(EMA)-co-(GMA)]-XYL do agarozy. Doktorant zauważa, że wyższa zawartość agarozy w matrycy prowadzi do gęstszej, bardziej zwartej sieci hydrożelowej, co skutkuje wolniejszym i bardziej kontrolowanym uwalnianiem API. Analiza danych dotyczących procesu uwalniania API sugeruje, że ma ono charakter opisany modelem Korsmeyer-Peppas. Autor konkluduje, że dominującym mechanizmem uwalniania substancji czynnych z badanej mieszanej hydrożelowej matrycy agaroz-kooligomer ksylitolowy jest zjawisko dyfuzji (dyfuzja Ficka), która jest pożądana w zastosowaniach wymagających spójnego, kontrolowanego uwalniania środków terapeutycznych. W końcu analiza statystyczna metoda *post hoc* Tukey'a wykazała istotność statystyczną opracowanego modelu. Obie mieszane hydrożelowej matrycy agaroz-kooligomer ksylitolowy wykazywały charakter hydrofilowy, różniły się jednak szybkością uwalniania API o charakterze hydrofilowym jak bacytracyna czy fiolet gencjany bez znaczącego wpływu na substancje aktywne o charakterze hydrofobowym jak furazydyna. Daje to szansę nasterowanie szybkością procesu uwalniania w przypadku substancji hydrofilowych. Podsumowując Autor przedstawia uzyskane hydrożelowe matryce agaroz-kooligomer ksylitolową jako potencjalnie obiecującą platformę stosowaną jako element nowoczesnego opatrunku. Kolejny rozdział 7 Podsumowanie i końcowe wnioski oraz streszczenia - rozdziały 8 i 9 dokonują trafnego podsumowania przeprowadzonych prac badawczych w ramach przedstawionej dysertacji.

Pomo realizacji założonych celów pracy pewne istotne kwestie prawdopodobnie uległy zagubieniu lub usunięciu na etapie przygotowania manuskryptów publikacji a nie zostały wyjaśnione w autoreferacie i wymagają wyjaśnienia.

Pierwszą kwestią wymagająca wyjaśnienia jest zakładana selektywność podstawnika epoksydowego wobec związków wielofunkcyjnych takich jak ksylitol czy ornityna. W przypadku syntezy zmodyfikowanych pochodnych [P(EMA)-co-(GMA)] pozostaje brak dyskusji na temat możliwych produktów w szczególności chodzi o ksylitol.

Komentarza wymaga pewna część opisu widm FT-IR kooligomeru wyjściowego i produktów jego modyfikacji przedstawiono. Na stronie 38 Autor stwierdza: „Dodatkowo stwierdzono obecność sygnałów przy 910 cm^{-1} (rozciągające drgania C–O) oraz 850 cm^{-1} (rozciągające drgania wiązania C–O–C). Obecność grup epoksydowych w kooligomerze [P(EMA)-co-(GMA)] potwierdził sygnał obserwowany na widmie przy wartości 915 cm^{-1} (Rycina 8A)”. Na wspomnianej rycinie niestety nie widać zaznaczonej wartości dla tych drgań i przy



[PROFESOR UMP

[DR HAB. N. FARM. MARCIN WIERZCHOWSKI]

zastosowanej rozdzielczości rysunku trudno by było je odróżnić od drgań przy 910 cm^{-1} . Na tej samej stronie poniżej pada sformułowanie: „Słabe rozciągające drganie wiązania C–N przy 1020 cm^{-1} zarejestrowano dla wszystkich zmodyfikowanych pochodnych wyjściowego kooligomeru.” Jest to niemożliwe w przypadku pochodnych [P(EMA)-co-(GMA)]-XYL ponieważ nie posiadają w swojej budowie atomów azotu, a Autor użył tutaj niefortunnego skrótu myślowego. Na stronie 40 Autor arbitralnie stwierdza: „Biorąc pod uwagę zarówno wartości liczby epoksydowej, analizy $^1\text{H NMR}$ i HPLC-GPC/SEC można stwierdzić, że stosunek EMA do GMA w [P(EMA)-co-(GMA)] wynosi 1:2,5, co w ogólnym wzorze przedstawia się jako [P(EMA)1-co-(GMA)2,5]. W przedstawionym tekście rozprawy jak i w załączonych publikacjach niestety nie znalazłem wyjaśnienia tego założenia szczególnie jeśli chodzi o technikę $^1\text{H NMR}$. Kwestia ta pozostaje do wyjaśnienia. Sygnały przedstawione w opisie widma $^1\text{H NMR}$ [P(EMA)-co-(GMA)] na rycinie 2 o wartościach przesunięcia chemicznego równych 0,81 ppm i 0,98 ppm nie są dubletem, podobnie te zaznaczone dla multipletu 1,83-1,89 ppm. Pomniejsze kwestie stanowią literówki i błędy edytorskie. W części wprowadzającej Autor na stronie 29, we wzorze 2 w modelu Bakera-Lonsdale'a zamienił wartość M_{eq} na M_e . Na stronie 52, linia 18, Autor ma na myśli na pewno zmodyfikowany kooligomer „[P(EMA)-co-(GMA)]-XYL” zamiast wyjściowego „[P(EMA)-co-(GMA)]”. W rozdziale 7 jest nie tylko piśmiennictwo jak sugeruje spis treści, ale również „Podsumowanie i końcowe wnioski”.

Pomimo przytoczonych powyżej błędów i nieścisłości do wyjaśnienia praca jest wartościowa. Mnogość zastosowanych technik syntetycznych i analitycznych oraz nakład pracy Pana Magistra Adama Chyżego zasługuje na uznanie. Przedstawiona praca doktorska wpisuje się w nurt poszukiwań nowoczesnych nośników leku o potencjalnym bardzo szerokim zastosowaniu w terapii.

Pan magister Adam Chyży oprócz osiągnięć będących bezpośrednim dorobkiem licznym w ramach przedstawionych dysertacji może się pochwalić pierwszym autorstwem w publikacji Chyży A., Tomczykowa M., Płońska-Brzezińska M.; Hydrogels as Potential Nano-, Micro- and Macro-Scale Systems for Controlled Drug Delivery; Materials; 2020; 13(1); 188 o współczynniku **IF 3,623**, i punktacji **MEiN 140** opublikowanym również w formie rozdziału w książce Chyży A., Tomczykowa M., Płońska-Brzezińska M.; Hydrogels as Potential Nano-, Micro- and Macro-Scale Systems for Controlled Drug Delivery; Materials; 2021; 1; 151-182,



[PROFESOR UMP
[DR HAB. N. FARM. MARCIN WIERZCHOWSKI]

ISBN 978-3-0365-1059-0. Dodatkowo Doktorant brał udział w 8 konferencjach o zasięgu krajowym i międzynarodowym.

Podsumowując, rozprawa doktorska mgr farm. Adama Chyżego spełnia wymogi stawiane rozprawom doktorskim zgodnie z art. 187 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (t.j. Dz.U. z 2024 r., poz. 1571 ze zm.) w związku z czym zwracam się z wnioskiem do Senatu Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku z wnioskiem o nadanie Panu mgr Adamowi Chyżemu stopnia doktora w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki farmaceutyczne

.....
(Podpis)