



**WYDZIAŁ  
CHEMII**

Uniwersytet Łódzki

Łódź, dnia 14.09.2021 r.

prof. dr hab. Jarosław Grobelny  
Kierownik Katedry Technologii i Chemii Materiałów  
Wydział Chemii

Recenzja pracy doktorskiej  
mgr Eweliny Magdaleny Wyrzykowskiej:  
**„Modelowanie wpływu ośrodka dyspersyjnego na zmianę średnicy  
hydrodynamicznej oraz cytotoksyczność nanocząstek tlenków metali”**

Promotor: prof. dr hab. Tomasz Puzyn

**Wybór tematyki pracy**

Tematyka pracy doktorskiej Pani mgr Eweliny Magdaleny Wyrzykowskiej pt. *„Modelowanie wpływu ośrodka dyspersyjnego na zmianę średnicy hydrodynamicznej oraz cytotoksyczność nanocząstek tlenków metali”* zgodna jest z najnowszymi trendami zarysowanymi we współczesnym podejściu do projektowania, wytwarzania i bezpiecznego stosowania nanomateriałów. Najnowsze badania, będące przedmiotem recenzowanej rozprawy doktorskiej, zakładają użycie metod komputerowych nie tylko do ilościowego modelowania zależności struktura – właściwości/aktywność nanomateriałów, ale również uwzględniają wpływ „otoczenia” nanoobjektów w układach koloidalnych.

Jedne z pierwszych doniesień literaturowych dotyczących modeli teoretycznych opartych na analizie QSPR/QSAR pojawiły się już w latach 40 XX wieku. Z tego punktu widzenia mogłoby się wydawać, że tematyka rozprawy nie jest nowa. Oczywiście nic bardziej mylnego, w kontekście nanotechnologii, nanomateriałów a zwłaszcza ich toksyczności modelowanie QSPR/QSAR w minionej dekadzie przeżywa prawdziwy rozkwit zainteresowania a liczba ukazujących się publikacji systematycznie wzrasta. W dużej mierze rozkwit ten związany jest masową produkcją nanomateriałów o zróżnicowanych właściwościach fizycznych, chemicznych i biologicznych, nawet w odniesieniu do nanomateriałów wytwarzanych na bazie tego samego pierwiastka (tych samych pierwiastków)



chemicznych. Najlepszym tego przykładem są powszechnie wytwarzane nanocząstki metali szlachetnych, których toksyczność zmienia się bardzo silnie w zależności od np.: rozmiaru, stężenia lub substancji zaadsorbowanej na ich powierzchni. Dbając o użytkownika końcowego, środowisko pracy oraz środowisko naturalne urzędy regulujące obrót chemikaliami, w tym nanomateriałami, wprowadziły szereg wymogów związanych z analizą ryzyka chemicznego w kontekście potencjalnych scenariuszy narażenia. Analizy takie w dużej mierze wymagają badań *in vivo* z udziałem zwierząt, które to są kosztowne, długotrwałe i coraz powszechniej uznawane za niehumanitarne. Jednym z proponowanych rozwiązań mających na celu przyspieszenie badań, redukcję kosztów oraz ograniczenie testów *in vivo* jest stosowanie metod *in silico*, w tym metod modelowania QSPR/QSAR. W ten właśnie nurt badawczy wpisuje się przedstawiona do oceny rozprawa doktorska. Tematyka rozprawy związana jest jednocześnie z wieloletnimi pracami naukowymi, potwierdzonymi licznymi sukcesami na arenie krajowej i międzynarodowej zespołu z Katedry Chemii i Radiochemii Środowiska Uniwersytetu Gdańskiego pod kierunkiem promotora prof. Tomasza Puzyna, w którym to zespole wykonywana była praca doktorska.

## Hipoteza i cele badawcze

Jako hipotezę Autorka przyjęła założenie, że w przypadku nanocząstek tlenków metali, możliwym jest rozszerzenie paradygmatu modelowania QSAR/QSPR poprzez uwzględnienie w modelach czynników determinujących, bądź opisujących zmianę struktury nanocząstek w ośrodku dyspersyjnym względem ich wyjściowej nanopostaci.

Weryfikację hipotezy Autorka zrealizowała poprzez realizację trzech celów głównych:

- uwzględnienie wpływu ośrodka dyspersyjnego w modelu QSPR opisującym zmianę średnicy hydrodynamicznej nanocząstek wybranego tlenku metalu w uproszczonych układach dyspersyjnych,
- uwzględnienie wpływu ośrodka dyspersyjnego w modelu QSPR opisującym zmianę średnicy hydrodynamicznej serii nanocząstek tlenków metali w złożonym medium biologicznym oraz identyfikacja czynników determinujących skład koron białkowych na powierzchni nanocząstek tlenków metali,
- uwzględnienie wpływu koron białkowych powstałych w wyniku oddziaływań powierzchni nanocząstek ze składnikami medium biologicznego w modelu QSAR przewidującym cytotoksyczność nanocząstek tlenków metali wobec wybranych linii komórkowych.



## Strona edytorska rozprawy

Recenzowana rozprawa liczy 120 strony maszynopisu formatu A4 i odnosi się do 124 pozycji literaturowych, których spis zamieszczony został na stronach 106-116. Rozprawa zawiera 34 rysunki i 7 tabel. Rysunki i zdjęcia zamieszczone w pracy są przygotowane bardzo starannie i przejrzyste oraz są dobrej jakości. Moje wątpliwości budzi umieszczanie rysunków z pozostawionymi opisami w języku angielskim. Mogę to zrozumieć w części literaturowej, gdzie kopiowane są rysunki dostępne w piśmiennictwie angielskojęzycznym bez dostępu do danych źródłowych, natomiast w części badań własnych nie powinno mieć to miejsca. Uzupełnienie rozprawy stanowi suplement elektroniczny w postaci pliku arkusza kalkulacyjnego excel, zawierający siedem kolejnych tabel. Czytelność rozprawy wzbogaca wykaz skrótów zamieszczony na stronach 10-11. Praca uzupełniona jest również o streszczenie w języku polskim i angielskim oraz wykazem dorobku naukowego Autorki.

Treść rozprawy podzielona została na osiem głównych części, z czego pierwsza to wstęp, druga to część teoretyczna, w trzeciej przedstawiony został problem, hipoteza i cel badań. Część czwarta zawiera metodykę badań własnych, natomiast piąta to obszerna część zawierająca wyniki badań własnych, posumowane wnioskami w części szóstej, część siódma to wspomniany już wcześniej spis literatury oraz część ósma zawierająca wykaz dorobku naukowego i dane bibliometryczne. Rozprawa przygotowana jest w sposób bardzo klarowny, staranny i estetyczny. Wyjątkowo nieliczne są błędy edytorskie, językowe czy interpunkcyjne, z obowiązku recenzenta przedstawiam niektóre z nich:

- str. 11, skrót SEM rozwinięty został jako „skaningowy mikroskop tunelowy” powinno być skaningowy mikroskop elektronowy,
- str. 22, Autorka pisze o „efektach sferycznych w wyniku obecności modyfikatorów” powinno być „efekty steryczne”,
- str. 64, podpis tabeli 2 jest nieprawidłowy,
- od strony 76, numeracja stron poszczególnych rozdziałów i podrozdziałów w spisie treści nie zgadza się ze stanem faktycznym treści rozprawy.

## Strona merytoryczna rozprawy

W części literaturowej (podrozdział 2.1) Autorka wprowadza czytelnika w zagadnienia związane z tematyką rozprawy doktorskiej, rozpoczynając od zdefiniowania niezbędnych pojęć związanych z nanomateriałami w świetle obowiązującego prawa, następnie krótko prezentuje zastosowania nanomateriałów w wielu gałęziach przemysłu oraz dziedzinach nauki, kończąc aspektami związanymi z oceną bezpieczeństwa stosowania nanomateriałów. W podrozdziale 2.2 Autorka



zagłębiła się w zagadnienia bezpośrednio odnoszące się do tematu pracy, czyli charakterystyki układów dyspersyjnych w kontekście ich stabilności, sił oddziaływania, występującej podwójnej warstwy elektrycznej oraz adsorpcji biomolekuł. Następnie zaprezentowane zostały znane w literaturze mechanizmy powodujące toksyczność nanomateriałów polegające na wnikaniu do komórki cząstek i jonów metali, uszkodzaniu błony komórkowej czy indukowaniu stresu oksydacyjnego – podrozdział 2.3. Ostatni podrozdział 2.4 tej części rozprawy poświęcony jest metodom *in silico* w szacowaniu ryzyka chemicznego, idei modelowaniu QSAR/QSPR, metodom uczenia maszynowego oraz przedstawione zostały przykłady wykorzystania tych metod w literaturze.

Z uznaniem stwierdzam, że Autorce rozprawy sprawnie udało się przeprowadzić czytelnika od informacji o charakterze ogólnym do szczegółowych zagadnień związanych z konkretnymi przykładami i rozwiązaniami praktycznymi. Kolejne elementy pracy logicznie wynikają z poprzednich i tworzą uporządkowaną całość. Z całą pewnością niektóre fragmenty można by rozwijać znacznie obszerniej ale właśnie przekazanie informacji w sposób zwięzły bardzo często stanowi problem. Świadczy to o bardzo dobrym rozeznaniu w tematyce przedmiotu, czego dowodem jest również obszernie cytowana literatura, co ważne bardzo aktualna, bo w przeważającej ilości pochodząca z okresu ostatniego dziesięciolecia. Myślę, że materiał ten może stanowić bazę do stosownej monografii udostępnionej dla większego grona odbiorców zainteresowanych tematyką rozprawy. Do tej części mam drobne uwagi merytoryczne:

- str.24 – co Autorka ma na myśli pisząc o „indywiduach o tym samym znaku ładunków elektronowych” ?

- str. 25 – w jaki sposób zdaniem Autorki potencjał zeta (a pisząc poprawnie po polsku) dzeta, jest wykorzystywany do pomiaru rozmiaru cząstek?

Część badawczą rozprawy Autorka rozpoczyna od przedstawienia: koncepcji badań własnych, wykorzystanych danych eksperymentalnych, deskryptorów, zastosowanych metod uczenia maszynowego oraz oprogramowania. Fragment ten płynnie wprowadza czytelnika w wyniki badań własnych, systematyzując zarówno przeprowadzone badania jak i wykorzystane dane oraz zastosowane metody. Zasadnicza część zawierająca wyniki przeprowadzonych badań rozpoczyna się w rozdziale 5.1, w którym to Autorka badała proces agregacji nanocząstek TiO<sub>2</sub> w roztworach rozpuszczalników nieorganicznych. Zarówno ten rozdział jak cztery kolejne przedstawione zostały według tego samego schematu zawierającego: cele szczegółowe i przedmiot badań, dane eksperymentalne, deskryptory, zastosowaną metodykę, wyniki analiz i dyskusję. Schemat ten jest dobrze przemyślany i wprowadza logiczne uporządkowanie wyników przeprowadzonych badań.



W rozdziale 5.2 Autorka badała proces agregacji nanocząstek tlenków metali w medium biologicznym, w rozdziale 5.3 badała wpływ właściwości chemicznych nanopostaci na skład biokoron a rozdziale 5.4 analogiczny wpływ właściwości fizycznych. Ostatni rozdział 5.5 poświęcony został badaniu cytotoksyczności nanocząstek tlenków metali z uwzględnieniem wpływu koron białkowych na mechanizm toksyczności nanocząstek. Całość została zakończona wnioskami – choć w mojej ocenie jest to raczej podsumowanie niż faktycznie wyciągnięte wnioski, które to można znaleźć na końcach poszczególnych rozdziałów – przedstawionymi w rozdziale 6.

Do tej części mam następujące uwagi i kwestie do dyskusji:

- w rozdziale 5.1 przeprowadzona została charakterystyka nanocząstek  $\text{TiO}_2$  między innymi przy pomocy skaningowego mikroskopu elektronowego, podsumowanie charakterystyki znajduje się w tabeli 2, w której to brakuje wyniku z analizy mikroskopowej, czy charakterystyka to została użyta w któryś z modeli?

- wyniki w tabeli 3 pomiar średnicy hydrodynamicznej wykonywany był po wcześniejszym umieszczeniu dyspersji w łaźni ultradźwiękowej, czy kontrolowany był czas pomiaru od wyjęcia z łaźni? Czy był stały i ile wynosił?

- na stronie 71 i 79 pisze Pani o niskich wartościach średniego kwadratowego błędu kalibracji RMSEc, przy czym w pierwszym przypadku wynosi on 387, w drugim natomiast 10 – proszę o skomentowanie tych wyników,

- wyniki otrzymane w rozdziale 5.3 (wpływ właściwości chemicznych) skłoniły Autorkę do dalszych badań związanych z adsorpcją biomolekuł w rozdziale 5.4 (wpływ właściwości fizycznych) jednak zastosowane w jednym i drugim przypadku medium biologiczne jest różne, czy takie wyniki możemy porównywać?

### Ocena końcowa

Praca doktorska Pani mgr Eweliny Magdaleny Wyrzykowskiej pt. „Modelowanie wpływu ośrodka dyspersyjnego na zmianę średnicy hydrodynamicznej oraz cytotoksyczność nanocząstek tlenków metali” wzbogaca wiedzę na temat badań mających na celu przewidywanie właściwości nanomateriałów na etapie ich projektowania. Dane badawcze zawarte w niniejszej rozprawie wpisują się w nurt badań podstawowych, stawiających sobie za cel poszerzenie dotychczasowej wiedzy. Przedstawione powyżej uchybienia występujące w rozprawie, nie wpływają na oczywiste walory poznawcze recenzowanej rozprawy. Podkreślić chcę również bogaty dorobek publikacyjny Autorki rozprawy, aktywność w prezentacji wyników na konferencjach naukowych oraz udział w projektach



badawczych.

Biorąc pod uwagę powyższe fakty, stwierdzam, że oceniana przeze mnie rozprawa spełnia wymagania określone w tekście Ustawy o stopniach naukowych i tytule naukowym. Wnoszę więc do Wysokiej Komisji wniosek o podjęcie pozytywnej decyzji w sprawie dopuszczenia mgr Eweliny Wyrzykowskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.



Jarosław Grobelny

