

Prof. dr hab. n. med.  
Monika Łukomska-Szymańska  
Zakład Stomatologii Ogólnej  
Katedra Stomatologii Odtwórczej  
Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Łódź, 01.09.2023 r.

Strona | 1

## RECENZJA

**rozprawy doktorskiej Pani mgr inż. Marty Chrószcz-Porębskiej pod tytułem „Modyfikacje kopolimerów dimetakrylanowych z wykorzystaniem związków zawierających czwartorzędowe grupy amoniowe w celu otrzymania nowych antybakteryjnych spoiw kompozytów stomatologicznych”**  
wykonanej pod opieką Promotora dr hab. inż. Izabeli Barszczewskiej-Rybarek, prof. PŚ

Podstawa formalna recenzji: Recenzja opracowana na zlecenie (uchwała z dnia 5.07.2023 r.) Przewodniczącej Rady Dyscypliny Nauki Chemiczne Politechniki Śląskiej Pani Prof. dr hab. inż. Doroty Neugebauer.

### 1. Ogólna charakterystyka pracy

Próchnica zębów jest jedną z chorób cywilizacyjnych XXI wieku. Według Światowej Organizacji Zdrowia około jednej czwartej światowej populacji cierpi na próchnicę zębów. Światłoutwardzalne stomatologiczne materiały kompozytowe oparte na spoiwach dimetakrylanowych są obecnie powszechnie wykorzystywane do odbudowy tkanek twardych zębów. Charakteryzują się one bardzo dobrymi właściwościami użytkowymi oraz wysoką estetyką. Niestety nie wykazują właściwości antybakteryjnych, co z uwagi na potencjalne ryzyko wystąpienia próchnicy wtórnej, stanowiłoby doskonałe uzupełnienie ich parametrów. Dlatego też zastosowanie wypełniaczy charakteryzujących się właściwościami przeciwdrobnoustrojowymi może znacząco hamować kolonizację tych materiałów przez drobnoustroje, a w szczególności przez bakterie próchnicotwórcze. W tym kontekście wybór problematyki rozprawy doktorskiej należy uznać za trafny z naukowego i klinicznego punktu widzenia. Tematyka badawcza wpisuje się w aktualne trendy materiałoznawstwa stomatologicznego, a jej potencjalne wyniki stanowią ważne uzupełnienie obecnego stanu

wiedzy. Przedstawiona praca mieści się w obszarze badań właściwych naukom chemicznym i może potencjalnie doprowadzić do opracowania materiałów rekonstrukcyjnych, które zwiększą skuteczność leczenia odtwórczego poprzez wydłużenie trwałości wypełnień stomatologicznych.

Strona | 2

Rozprawa liczy 77 strony i jest utrzymana w klasycznym układzie obejmującym streszczenia, wykaz dorobku naukowego będącego podstawą rozprawy doktorskiej, wykaz skrótów. Trzon rozprawy stanowią: cel i zakres pracy, przegląd literatury (strony od 12 do 27), będącej tłem dla podjętych działań naukowych, omówienie wyników (strony 28-54) oraz podsumowanie i wnioski (strony 55-60). Na końcu pracy zamieszczono bibliografię liczącą 206 pozycji oraz wykaz dorobku i osiągnięć naukowych. Do pracy dodano również załączniki zawierające publikacje będące podstawą rozprawy doktorskiej:

1. Chrószcz, M.\*; Barszczewska-Rybarek, I. Nanoparticles of Quaternary Ammonium Polyethylenimine Derivatives for Application in Dental Materials. *Polymers* 2020, 12 (11), 2551, IF2020 = 4,329, MNiSW = 100 pkt.
2. Barszczewska-Rybarek, I.M.\*; Chrószcz, M.W.\*; Chladek, G.\* Physicochemical and Mechanical Properties of Bis-GMA/TEGDMA Dental Composite Resins Enriched with Quaternary Ammonium Polyethylenimine Nanoparticles. *Materials* 2021, 14 (8), 2037, IF2021 = 3,748, MNiSW = 140 pkt.
3. Chrószcz, M.W.; Barszczewska-Rybarek, I.M.\* Synthesis and Characterization of Novel Quaternary Ammonium Urethane-Dimethacrylate Monomers—A Pilot Study. *International Journal of Molecular Sciences* 2021, 22 (16), 2037, IF2021 = 6,208, MNiSW = 140 pkt.
4. Chrószcz, M.W.\*; Barszczewska-Rybarek, I.M.\*; Kazeł-Kęsik, A.\* Novel Antibacterial Copolymers Based on Quaternary Ammonium Urethane-Dimethacrylate Analogues and Triethylene Glycol Dimethacrylate. *International Journal of Molecular Sciences* 2022, 23 (9), 4954, IF2022 = 6,208, MNiSW = 140 pkt.
5. Chrószcz-Porębska, M.W.; Barszczewska-Rybarek, I.M.; Chladek, G.\* Characterization of the Mechanical Properties, Water Sorption, and Solubility of Antibacterial Copolymers of Quaternary Ammonium Urethane-Dimethacrylates and Triethylene Glycol Dimethacrylate. *Materials* 2022, 15 (16), 5530, IF2022 = 6,208, MNiSW = 140 pkt.
6. Chrószcz-Porębska, M.W.; Barszczewska-Rybarek, I.M.\*; Chladek, G. Physicochemical Properties of Novel Copolymers of Quaternary Ammonium UDMA Analogues, Bis-GMA, and

TEGDMA. International Journal of Molecular Sciences 2023, 24 (2), 1400, IF2023 = 6,208, MNiSW = 140 pkt.

7. Chrószcz-Porębska, M.W.; Barszczewska-Rybarek\*, I.M.; Kazek-Kęsik, A.; Chladek, G. Novel mechanically strong and antibacterial dimethacrylate copolymers based on quaternary ammonium urethane-dimethacrylate analogues. Manuskrypt w druku w Dental Materials. IF2022 = 5,687, MNiSW = 140 pkt.

8. Chrószcz-Porębska, M.W.; Barszczewska-Rybarek\*, I.M.; Kazek-Kęsik, A.; Ślęzak-Prochazka, I., Cytotoxicity and Microbiological Properties of Quaternary Ammonium UDMA Analogues, Bis-GMA, and TEGDMA Copolymers. Materials 2023, 16, 3855. IF2022 = 6,208, MNiSW = 140 pkt.

Układ pracy jak i zakres dobranej literatury pozwalają wnosić o właściwym usystematyzowaniu podjętych prac i dobrym przygotowaniu merytorycznym Doktorantki do zaproponowanej tematyki badawczej.

Celem rozprawy doktorskiej było przeprowadzenie modyfikacji kopolimerów dimetakrylanowych wykorzystywanych jako spoiwa stomatologicznych materiałów kompozytowych w kierunku nadania im właściwości antybakteryjnych przy zachowaniu dobrych właściwości użytkowych. Uzyskano to poprzez zastosowanie związków zawierających czwartorzędowe ugrupowania amoniowe. Doktorantka przeprowadziła badania w dwóch etapach. Pierwszy ukierunkowany był na fizyczną modyfikację kopolimerów dimetakrylanowych z wykorzystaniem znanych z literatury nanocząstek czwartorzędowej amoniowej pochodnej polietylenoiminy (QA-PEI NP) charakteryzujących się wysoką aktywnością antybakteryjną. Na podstawie przeglądu literatury przedmiotu (P1) Doktorantka dokonała modyfikacji kopolimeru złożonego z 60% wag. dimetakrylanu eteru diglicydylowego bisfenolu A (Bis-GMA) i 40% wag. dimetakrylanu glikolu trietylenowego (TEGDMA) poprzez zdyspergowanie w nim QA PEI NP oraz oceniła jego właściwości fizykochemiczne i mechaniczne (P2). Główny (drugi) etap badań polegał na chemicznej modyfikacji kopolimerów dimetakrylanowych z wykorzystaniem monomerów zawierających czwartorzędowe ugrupowania amoniowe, który został podzielony na trzy części:

1) syntezę oraz charakterystykę właściwości fizykochemicznych serii sześciu nowych monomerów QAUDMA-m (P3, K1–K5, Z1),

2) modyfikację kopolimeru złożonego z 60% wag. Bis-GMA i 40% wag. TEGDMA poprzez całkowite zastąpienie Bis-GMA monomerami QAUDMA-m oraz charakterystykę właściwości antybakteryjnych, fizykochemicznych oraz mechanicznych otrzymanych kopolimerów (P4, P5),

3) modyfikację kopolimeru złożonego z 40% wag. Bis-GMA, 40% wag. UDMA i 20% wag. TEGDMA poprzez całkowite zastąpienie UDMA monomerami QAUDMA-m oraz charakterystykę właściwości antybakteryjnych, antygrzybiczych, fizykochemicznych, mechanicznych, oraz cytotoksyczności otrzymanych kopolimerów (P6–P8).

Cel i zakres pracy zostały określone bardzo precyzyjnie i w sposób uporządkowany. Dowodzi to systematycznego podejścia Doktorantki do prowadzonych badań i jednocześnie pozwala czytelnikowi zorientować się w zaplanowanym programie badawczym. Zarówno cel jak i zakres pracy mają charakter naukowy właściwy dla nauk chemicznych. Należy podkreślić dużą wartość kliniczną tak zaprojektowanych badań i co istotne są one odpowiedzią na potrzeby lekarzy stomatologów i pacjentów.

## 2. Ocena części literaturowej

Cześć literową podzielono na trzy główne podrozdziały. Ich układ konsekwentnie posłużył ukierunkowaniu dysertacji na zagadnienia stanowiące przedmiot zainteresowań Doktorantki i późniejszemu przeprowadzeniu badań. We wprowadzeniu Autorka przybliżyła tematykę rekonstrukcji zębów z wykorzystaniem materiałów kompotowych. W kolejnym omawia szczegółowo budowę materiałów kompozytowych. Przeprowadzona analiza literaturowa obejmuje dogłębną charakterystykę monomerów stosowanych w spoiwach polimerowych, takich jak pochodne bisfenolu A (BPA) (Bis-GMA, Bis-EMA), UDMA, TEGDMA. Ponadto, opisano również funkcje i właściwości rozcieńczalnika reaktywnego (TEGDMA) oraz układu inicjującego polimeryzację (CQ, DMAEMA). Następnie, Doktorantka syntetycznie scharakteryzowała wypełniacze nieorganiczne. Trzeci podrozdział poświęcony jest czwartorzędowym związkom amoniowym w materiałach kompozytowych. W szczególności Doktorantka koncentruje się na omówieniu syntezy i budowy nanocząsteczek czwartorzędowej amoniowej pochodnej polietylenoiminy (QA-PEI NP) oraz monomerów metakrylanowych z czwartorzędowymi ugrupowaniami amoniowymi (QAM) w kontekście

ich działania przeciwdrobnoustrojowego. Zakres omówionej tematyki w oparciu o literaturę światową uważam za bardzo dobrze skonstruowany, jego lektura daje doskonały pogląd na aktualny stan wiedzy. Ponadto, Doktorantka jasno wykazała, że wykorzystanie związków zawierających czwartorzędowe grupy amoniowe jako składników spoiw materiałów kompozytowych może przyczynić się do opracowania nowej klasy materiałów odtwórczych o zwiększonej aktywności antybakteryjnej. Jednocześnie Autorka zwraca uwagę na możliwość pogorszenia parametrów mechanicznych zmodyfikowanego spoiwa, znaczący wzrost jego wodochłonności, wymywalności monomeru reszkowego w wodzie, a także wzrost cytotoksyczności. Podkreśla jednak, że wciąż istnieje wiele możliwości projektowania nowych związków zawierających czwartorzędowe grupy amoniowe o budowie chemicznej umożliwiającej otrzymanie kompozytów stomatologicznych o optymalnych właściwościach fizykochemicznych, mechanicznych, aktywności przeciwbakteryjnej oraz niskiej cytotoksyczności.

Chciałabym zwrócić jednak uwagę na pewne nieścisłości. Na stronie 12 Autorka pisze „Dodatkowo, w trakcie utwardzania ulegają one skurczowi polimeryzacyjnemu, który prowadzi do powstawania nieszczelności brzeżnych pomiędzy ścianami wypełnienia kompozytowego a przylegającymi do niego tkankami zęba [24–26]”. Nie mogę zgodzić się z tym stwierdzeniem, ponieważ skurcz polimeryzacyjny obecnie produkowanych materiałów kompozytowych jest niewielki (1-3%), a zastosowanie techniki warstwowej do odbudowy dodatkowo zmniejsza skutki jego działania na tkanki twarde zęba zatem wspomniane nieszczelności brzeżne mogą, ale nie muszą powstać. Ponadto, Doktorantka na tej samej i kolejnych stronach pisze o „porekonstrukcyjnych stanach zapalnych”. Takie sformułowanie nie funkcjonuje w polskiej nomenklaturze stomatologicznej. Natomiast, na stronie 20 i 21 (tabela 1) Autorka zakwalifikowała Single Bond jako materiał kompozytowy, choć w istocie jest to system łączący służący do wytworzenia połączenia pomiędzy tkankami zęba a materiałem kompozytowym. Należy podkreślić, że Doktorantka nie jest z wykształcenia lekarzem dentystą, a te nieścisłości nie wpływają na jakość pracy i podjętych badań.

Łącznie część literaturowa (wstęp i przegląd piśmiennictwa) została opata na 172 pozycjach, którymi są artykuły anglojęzyczne opublikowane na przestrzeni ostatnich dziesięciu lat. Pomimo nielicznych uwag uważam, że przedstawiona analiza literaturowa jest

wyczerpująca i dowodzi dobrego przygotowania teoretycznego Doktorantki do zrealizowania założonych prac badawczych. Została w niej dobrze zachowana równowaga pomiędzy poszczególnymi podrozdziałami jednocześnie obszerniej omówiono najważniejsze grupy monomerów.

### 3. Ocena merytorycznej części rozprawy

Rozdział drugi „Omówienie wyników” podzielono na dwie sekcje. W pierwszej opisano modyfikację fizyczną kopolimerów (60% wag. Bis-GMA, 40% wag. TEGDMA) z wykorzystaniem nanocząstek czwartorzędowej amoniowej pochodnej polietylenoiminy (QA-PEI NP). W toku badań stwierdzono, że modyfikacja kopolimerów z zastosowaniem 0,5 i 1% wag. QA-PEI posiada odpowiednie parametry fizykochemiczne (w tym niską wymywalnością monomeru resztkowego w wodzie) i mechaniczne.

Druga sekcja zawiera opis syntezy i charakterystyki monomerów dimetakrylanowych zawierających czwartorzędowe grupy amoniowe (QAUDMA-m) oraz zmodyfikowanych kopolimerów z wykorzystaniem monomerów QAUDMA-m. Jako pierwszy, modyfikacji poddano kopolimer złożony z 60% wag. Bis-GMA i 40% wag. TEGDMA. Całkowite zastąpienie Bis-GMA, monomerami QAUDMA-m doprowadziło do otrzymania serii sześciu kopolimerów QAm:TEG. Kopolimery te wykazywały wysoką aktywność antybakteryjną w stosunku do bakterii *S. aureus* i *E. coli*, wysoki stopień konwersji, niski skurcz polimeryzacyjny, oraz wysoką temperaturę zeszklenia. Niestety, zaobserwowano kilkukrotnie wyższą wodochłonność i wymywalność monomeru resztkowego w wodzie niż dozwolona dla spoiw materiałów kompozytowych oraz nieodpowiednie parametry mechaniczne. Ponadto, Doktorantka zaobserwowała kilka zależności pomiędzy długością łańcucha N-alkilowego a badanymi parametrami: i) temperatura zeszklenia i kąt zwilżania rosły wraz ze wzrostem długości łańcucha N-alkilowego ( $C_m$ ), ii) wodochłonność, wymywalność monomeru resztkowego w wodzie, twardość, oraz średnica strefy inhibicji wzrostu bakterii malały wraz ze wzrostem  $C_m$ , iii) wytrzymałość na zginanie oraz moduł sprężystości początkowo rosły wraz ze wzrostem  $C_m$  do  $C_{10}$ , a następnie malały, iv) liczba bakterii na powierzchni kopolimerów malała wraz ze wzrostem  $C_m$  do  $C_{14}$ , a następnie rosła, v) jedynymi spośród badanych parametrów, które nie wykazały zależności pomiędzy ich wartościami a  $C_m$  były

skurcz polimeryzacyjny oraz stopień konwersji. W tym miejscu chciałam poprosić Doktorantkę wyjaśnienie mechanizmów zaobserwowanych zależności. Doktorantka słusznie uznała, iż kopolimery QAm:TEG wyżej podanym składzie chemicznym są nieodpowiednie do zastosowania w stomatologii. Jednak można stwierdzić, że monomery QAUDMA-m (w niskim stężeniu) stanowią obiecujący składnik antybakteryjny spoiw materiałów kompozytowych.

Doktoranta wykorzystała tę wiedzę w kolejnym etapie badań i poddała dalszej modyfikacji kopolimer o składzie 40% wag. Bis-GMA, 40% wag. UDMA oraz 20% wag. TEGDMA (BG:UD:TEG), w którym UDMA całkowicie zastąpiono monomerami QAUDMA-m (BG:QAm:TEG). Kopolimery BG:te:TEG charakteryzowały się wysoką aktywnością przeciwbakteryjną w stosunku do bakterii *S. aureus* i *E. coli* oraz przeciwgrzybiczną w stosunku do szczepu *C. albicans* oraz wysokim stopieniem konwersji wiązań podwójnych i temperaturą zeszklenia, niskim skurczem polimeryzacyjnym, wodochłonnością i wymywalnością monomeru resztkowego w wodzie (za wyjątkiem kopolimerów BG:QA8:TEG i BG:QA10:TEG), oraz odpowiednimi właściwościami mechanicznymi. Ponadto, wszystkie kopolimery BG:QAm:TEG nie działały cytotoksycznie w stosunku do komórek mysich fibroblastów. Na podstawie otrzymanych wyników Doktorantka doszła do wniosku, że kopolimer BG:QA12:TEG wydaje się być najbardziej odpowiednim spoiwem materiałów kompozytowych. Zwraca jednak uwagę na konieczność przeprowadzenia bardziej zaawansowanych badań w celu potwierdzenia możliwości bezpiecznego stosowania tego kopolimeru jako spoiwo materiałów kompozytowych. Ponadto, Doktorantka wykazała, że wykorzystanie czwartorzędowych związków amoniowych do przeprowadzenia fizycznej oraz chemicznej modyfikacji kopolimerów dimetakrylanowych pozwala na nadanie im wysokiej aktywności mikrobiologicznej przy zachowaniu odpowiednich właściwości użytkowych.

Przedstawiony w tej części pracy opis syntezy oraz charakterystyki badanych materiałów został przedstawiony w sposób logiczny, czytelny i szczegółowy. Doktorantka wzbogaciła ten opis o tabele oraz ryciny ułatwiające zrozumienia i analizę wyników. Plan badań jest poparty wiedzą na podstawie przeglądu literaturowego. Takie podejście dowodzi umiejętności wykorzystania wiedzy teoretycznej do planowania badań oraz późniejszej interpretacji wyników. Usystematyzowane podejście Doktorantki do postawionych celów

badania oraz późniejszych kolejnych etapów prac dowodzi Jej dojrzałości naukowej i umiejętności samodzielnego prowadzenia pracy naukowej. Na podstawie przedstawionych wyników oraz ich interpretacji można stwierdzić, że Doktoranta osiągnęła cel pracy i udowodniła przyjętą tezę. Ponadto, zastosowane metody badawcze są prawidłowo dobrane i stanowią potwierdzenie dobrego przygotowania Doktorantki do prowadzenia badań. W przyszłości sugerowałbym jednak poszerzenie badań mikrobiologicznych o patogeny próchnicotwórcze tj. *Streptococcus mutans* i *Lactobacillus acidophilus* oraz przeprowadzenie badań cytotoksycznych na komórkach fibroblastów dziąsłowych człowieka (hGF) i komórkach fibroblastów więzadła ozębego (hPDLF). Pozwoliłoby to na dobrą weryfikację badanych materiałów przed dalszymi badaniami laboratoryjnymi i klinicznymi.

Kolejny rozdział stanowi podsumowanie i wnioski. Jest to syntetyczny i przejrzysty skróty opis przeprowadzonych analiz. Dodatkowo zamieszczony schemat (ryc. 18) doskonale prezentuje kolejne etapy badań oraz otrzymane wyniki. Przedstawione wnioski są prawidłowo sformułowane i adekwatne do otrzymanych rezultatów stanowiąc jednocześnie odpowiedź na postawione cele.

#### 4. Podsumowanie

Podsumowując niniejszą recenzję opiniowanej pracy doktorskiej Pani mgr. inż. mgr inż. Marty Chrószcz-Porębskiej pod tytułem „Modyfikacje kopolimerów dimetakrylanowych z wykorzystaniem związków zawierających czwartorzędowe grupy amoniowe w celu otrzymania nowych antybakteryjnych spoiw kompozytów stomatologicznych” wykonanej pod opieką Promotora dr hab. inż. Izabela Barszczewska-Rybarek, prof. PŚ stwierdzam, że oceniam wysoko całokształt dokonań Doktorantki, która w opiniowanej pracy:

- wykazała się bardzo dobrą orientacją w literaturze przedmiotu, co dowodzi Jej wiedzy teoretycznej dotyczącej badanego problemu oraz znajomości stanu dotychczasowych osiągnięć w obszarze wiedzy związanej bezpośrednio z realizowaną pracą,
- wykazała się umiejętnością stawiania problemów badawczych i właściwego doboru zestawu metod badawczych oraz ich opanowania praktycznego,
- wykazała się umiejętnością samodzielnego i prawidłowego rozwiązania problemu naukowego, używając do tego celu zaawansowanych technik badawczych,



- uzyskała wartościowe i oryginalne wyniki badań o istotnym znaczeniu poznawczym i o walorach aplikacyjnych oraz osiągnęła założony cel naukowy,
- opanowała umiejętności opracowania wyników wykonanych badań oraz prezentowania osiągniętych rezultatów badawczych.

Strona | 9

Wykonane prace eksperymentalne nie budzą wątpliwości oraz zastrzeżeń merytorycznych, a ich interpretacja świadczy o zaawansowanym warsztacie naukowym Doktorantki. Przedstawione w recenzji uwagi mają głównie charakter dyskusyjny, a nieliczne niedoskonałości nie umniejszają osiągnięć naukowych.

Na uznanie zasługuje również fakt, iż Doktorantka jest współautorką 5 patentów i 2 zgłoszeń patentowych. Ponadto, brała również udział w projektach badawczych oraz otrzymała liczne nagrody i wyróżnienia, co dodatkowo stanowi potwierdzenie Jej zaangażowania w prace badawcze.

W związku z powyższym stwierdzam, że opiniowana praca doktorska spełnia warunki określone w art. 13 ust. 1 ustawy z dnia 14 marca 2003 roku o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. nr 65 poz. 565 ze zm. Dz. U z 2005 r, nr 164 poz. 1365, z późniejszymi zmianami) i wnioskuję do Rady Dyscypliny Nauki Chemiczne Politechniki Śląskiej o dopuszczenie Pani mgr. inż. Marty Chrószcz-Porębskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Jednocześnie z uwagi wartość naukową przeprowadzonych badań wnioskuję o wyróżnienie rozprawy.

Z poważaniem

prof. dr hab. n. med.  
**Monika Łukomska-Szymańska**  
specjalista protetyki  
specjalista stomatologii  
zachowawczej i endodoncją  
72893 43

prof. dr hab. n. med.  
Monika Łukomska-Szymańska