

Profesor dr hab.n.med. Jerzy Niedzielski
Klinika Chirurgii i Urologii Dziecięcej
I Katedra Chirurgii
Uniwersytet Medyczny w Łodzi
91-738 Łódź, ul. Sporna 36/50

Łódź, 31.01.2020 r.

**Opinia na temat dorobku naukowego
sporządzona na podstawie dokumentacji przewodu habilitacyjnego
dr n. med. Bogusławy Żywickiej**

1. Życiorys i przebieg pracy zawodowej.

Dr n. med. Bogusława Żywicka jest absolwentką Uniwersytetu Wrocławskiego. Wydział Nauk Przyrodniczych ukończyła w roku 1978 roku, uzyskując tytuł magistra biologii.

Stopień doktora w zakresie biologii medycznej uzyskała w 2004 roku na podstawie rozprawy pt. „Badania biozgodności włókien o dużej wytrzymałości mechanicznej”, na Wydziale Lekarskim Akademii Medycznej we Wrocławiu.

W latach 1979-1985 pracowała jako asystent w laboratorium mikrobiologicznym i analityki leków W.Z.Z. Herbapol. W latach 1985-1987 była asystentem w Zakładzie Biologii Środowiskowej Instytutu Inżynierii Ochrony Środowiska Politechniki Wrocławskiej.

Od 1987 roku jest starszym specjalistą naukowo-technicznym w Zakładzie Chirurgii Eksperymentalnej i Badania Biomateriałów Wydziału Lekarsko-Stomatologicznego Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu.

2. Ocena aktywności naukowej.

Dorobek naukowy dr n. med. Bogusławy Żywickiej stanowi 55 publikacji o łącznym współczynniku wpływu (IF) wynoszącym 23,408 i punktacji MNiSW- 563 pkt. Kandydatka jest pierwszym lub ostatnim autorem w 23 publikacjach o łącznym współczynniku wpływu (IF) wynoszącym 6,232 i punktacji MNiSW- 193 pkt.

Liczba publikacji niewchodzących w skład osiągnięcia naukowego wynosi 46, o łącznym współczynniku wpływu (IF) wynoszącym 6,918 i punktacji MNiSW- 359 pkt. W tej części ocenianego dorobku Kandydatka jest pierwszym lub ostatnim autorem w 18 publikacjach o łącznym współczynniku wpływu (IF) wynoszącym 0,667 i punktacji MNiSW-104 pkt.

Liczba cytowań dorobku Kandydatki według bazy *Web of Science* wynosi 78, a indeks Hirscha 3.

3. Ocena osiągnięcia naukowego, pt. „Zastosowanie histologicznej oceny reakcji tkankowej w przedklinicznych badaniach biozgodności biomateriałów i biofunkcjonalności urządzeń chirurgicznych”.

Zaprezentowana do recenzji dokumentacja dr Bogusławy Żywickiej, przedstawiająca osiągnięcie naukowe, stanowiące istotny wkład Kandydatki w rozwój nowoczesnej wiedzy z zakresu biomateriałów, zawiera 9 oryginalnych publikacji naukowych, o łącznym współczynniku wpływu (IF) wynoszącym 16,490 i punktacji MNiSW- 204 pkt. Kandydatka jest pierwszym lub ostatnim autorem w 5 publikacjach o łącznym współczynniku wpływu (IF) wynoszącym 5,565 i punktacji MNiSW- 89 pkt.

Prace te zostały opublikowane w latach 2009-2019.

Według szczegółowej oceny udział w realizacji prac wchodzących w skład cyklu obejmował m.in.: zaplanowanie badań biologicznych, wykonanie badań makroskopowych oraz histologicznej oceny reakcji tkanek, opracowanie metodologii morfometrycznej, wykonanie mikrofotografii, opracowanie wyników badań biologicznych, przygotowanie częściowe lub kompletne manuskryptów.

Współudział dr Bogusławy Żywickiej w przygotowaniu omawianych publikacji był bardzo zróżnicowany i wynosił od 20% do 85%, średnio 54,4%.

Prace są efektem dobrze zaplanowanej pracy naukowej, ich tematyka i zakres dostosowane do aktualnej wiedzy w badanej dziedzinie.

W swoich badaniach Kandydatka skoncentrowała się na ocenie histologicznej reakcji tkanek na kontakt z biomateriałami, dążąc wraz z całym zespołem badawczym do uzyskania nowatorskich rozwiązań i materiałów implantowanych do tkanek o najwyższej biozgodności, w tym hemostazy i bioaktywności w zakresie miejscowej reakcji tkanek.

W pierwszej z cyklu prac zgłoszonych jako osiągnięcie: *The impact of the dibutyrylchitin molar mass on the bioactive properties of dressings used to treat soft tissue wounds*. (J.Biomed.Mater.Res.Part B 2012 Vo1.100B no.1; s. 11-22; doi:10.1002/jbm.b.31895;1F: 2.308; MINISW/KBN: 30pkt.), badacze zastosowali nowatorską technikę wytwarzania porowatego produktu o bioaktywnych właściwościach z biodegradowalnego polimeru dibutyrylochityny (DBC) o różnej masie cząsteczkowej. Po pozytywnej weryfikacji biokompatybilności w warunkach in vitro opatrunki DBC poddano badaniom in vivo. Badania biokompatybilności, obejmujące hemostazę i ocenę reakcji poimplantacyjnych w tym ocenę ilościową, wykazały, że polimery o niższej masie cząsteczkowej są preferowane do stosowania w implantowanych opatrunkach na rany.

Uzyskane wyniki posłużyły do opracowania i wyprodukowania w skali przemysłowej resorbowalnych opatrunków na bazie dibutyrylochityny DBCH pod nazwą Medisorb zaprojektowanych także jako nośniki leku.

Kontynuując pracę badacze stwierdzili, że opatrunki z resorbowalnych materiałów wytworzonych z dibutyrylochityny DBCH skracały fazę wysiękową w porównaniu do klasycznych opatrunków z gazy. Rany skórne zaopatrywane w opatrunki z DBCH miały krótszy czas gojenia niż rany zaopatrywane konwencjonalnie. Wyniki tych badań opublikowano w kolejnej pracy cyklu:

Influence of porous dressings based on butyric-acetic chitin co-polymer on biological processes in vitro and in vivo. (Materials 2019 Vol.12 no.6; art.970 124 2.467, MINISW/KBN: 35pkt.).

Kolejne publikacje z omawianego cyklu koncentrowały się na miejscowej reakcji tkanek miękkich po implantacji materiałów nieresorbowanych, z których wytwarzane są m.in. nici chirurgiczne, siatki przepuklinowe i urologiczne, implanty więzadeł, elementy sztucznego serca itd. Mimo ciągłego rozwoju tej dziedziny nauki i pojawiania się coraz doskonalszych biomateriałów istnieje stałe zapotrzebowanie na skuteczne biozgodne materiały wszczepiane do organizmu człowieka. W efekcie przeprowadzonych badań zespół kierowany przez Kandydatkę wykazał, że stosowane aktualne siatki chirurgiczne do zaopatrywania przepuklin w obserwacji odległej wywoływać mogą odczyny zapalne, rozległe zrosty z narządami jamy brzusznej i konieczność rewizji operacyjnych. Zaprojektowano nowy rodzaj siatki przepuklinowej Dallop® przy użyciu nieresorbowalnej monofilamentowej przędzy polipropylenowej. Wyniki opublikowano w pracy: *Histological evaluation of the local soft tissue reaction after implanting*

resorbable and non-resorbable monofilament fibers. (Polim.Mcd. 2016 T.46 nr 2; s.135-143, MNiSW/KBN: 9pkt.).

Zespół kierowany przez Kandydatkę poddał nową siatkę testom, w oparciu o ocenę miejscowej reakcji tkanek po implantacji w porównaniu z siatką stosowaną w chirurgii dotychczas (DurameshTM, znak CE, Sukol Inc.) zastosowaną jako kontrola. Siatki wszczepiono w tkankę podskórną oraz w mięśnie grzbietowe u królików NZ na okres 2, 4, 12, 26 i 52 tygodni. Ocena reakcji tkanki podskórnej i tkanki mięśniowej w kolejnych punktach czasowych po implantacji nowo opracowanej siatki przepuklinowej Dallop[®] M pozwoliła uznać ją za wyrób medyczny biozgodny i powodujący mniejsze odczyny tkankowe niż dotychczas stosowane siatki. *Histological evaluation of the soft tissue reaction after implantation of hernia polypropylene meshes.* (Eng.Biomater. 2009 Vol. I 2 no.89-9 ; s.34-37; MNiSW/KIIN: 9pkt.).

Kolejna publikacja zespołu badawczego, którego członkiem była Kandydatka dotyczyła wpływu laserów medycznych na żywe tkanki: *Preliminary evaluation of thulium doped fiber laser in pig model of liver surgery.* (BioMed Res.Int. 2018 Vol.2018; art.3275284 [7 stIF: 2.583, Pkt. MNiSW/KBN: 25pkt.).

W odpowiedzi na zapotrzebowanie chirurgii i onkologii, naukowcy opracowali nowy laser emitujący wysokie długości fal - 1940 nm. Ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania nowych chirurgicznych urządzeń laserowych obejmuje m.in. ocenę miejscowej reakcji tkanek, makroskopową i histologiczną. Jest ona ostateczną weryfikacją biofunkcjonalności urządzenia. Obserwowany obraz histologiczny ran wątroby po zastosowaniu opracowanego lasera kilowego do hemostazy i cięcia narządów mięsnych był obrazem ran oparzeniowych. Szerokość pola stwierdzonych zmian termicznych dla lasera emitującego długość fali 1940 nm była węższa w porównaniu z danymi literaturowymi i klinicznymi dla laserów pracujących na niższych długościach fal. Nowe urządzenie laserowe do precyzyjnego cięcia i skutecznej śródoperacyjnej hemostazy wytwarzało minimalne pasmo karbonizacji w otaczających tkankach.

Biofunkcjonalność (definiowaną jako odporność na ścieranie), odporność na biokorozyję, zdolność do osteointegracji, oraz biozgodność wczepów dokostnych metalicznych podnosi się przez nakładanie warstw dyfuzyjnych związków tytanu, warstw diamentowych, hydroksyapatytowych, kompozytowych. Tytan i jego stopy charakteryzuje wysoka odporność korozyjna w tkankach. Wykorzystując nowe technologie zespół, którego członkiem była Kandydatka opracował wszcepę 3D zgodnie z techniką CAD metodą selektywnego topienia laserowego (SLM) z nanostrukturalnego stopu Ti6Al7Nb. Implanty poddano chemicznemu

czyszczeniu powierzchni metodą eksperymentalną i klasyczną i wszczepiono w tkankę kostną u królików na okres 1, 2 i 3 miesięcy. Wyniki badań opublikowane w pracy: *Influence of surface modifications of a nanostructured implant on osseointegration capacity - preliminary in vivo study*. (RSC Adv. 2018 Vol.8 no.28; s.15533-15546; IF: 2.936; MNiSW/KBN: 30pkt.), wykazały możliwość uzyskania biogodności i osteointegracji implantów 3D z nanomateriału Ti6Al7Nb uzyskanych metodą druku i ich dalszej przydatności w chirurgii tkanki kostnej.

Kontynuując badania zespół kierowany przez Kandydatkę opracował materiały kośćcozastępcze o wysokiej porowatości na bazie TiO₂ w postaci pianki ceramicznej (90ppi) w modyfikacji własnej. Porowate wszczepy na bazie TiO₂ w postaci pianki ceramicznej wykazywały właściwości osteokondukcyjne, w porównaniu z wszczepami z ceramiki zwartej, których powierzchnia pokryta była wzrastającymi z czasem obserwacji ilościami substancji międzykomórkowej i blaszek kostnych. Wyniki opublikowano w kolejnej pracy ocenianego cyklu: *Badanie wpływu mikrostruktury wszczepów na osnowie TiO₂ na proces formowania się tkanki kostnej*. (Polim.Med. 2013 T.43 nr 2; s.81-91; MNiSW/KBN: 6pkt.).

Kolejna, dwuczęściowa publikacja cyklu dotyczyła zagadnienia miejscowej reakcji tkanki kostnej po implantacji materiałów resorbowalnych dokostnych. Zastosowanie resorbowalnych materiałów dokostnych ma na celu stopniowe zastąpienie ulegającego resorpcji implantu przez własną tkankę kostną. Wielokierunkowe badania nad dokostnymi implantami polimerowymi zmierzają do eliminacji toksycznych dodatków, kontroli czasu resorpcji, wytworzenia porowatej struktury, oraz suplementacji czynnikami wzrostu. W chirurgii kostnej istnieje stałe zapotrzebowanie na kościotwórcze tworzywa resorbowalne, podłoża polimerowe i kompozytowe dla sterowanej regeneracji tkanek czy jako nośniki leków, a także na wszczepy konstrukcyjne o dopasowanych właściwościach mechanicznych i kontrolowanym czasie resorpcji.

Zespół kierowany przez Kandydatkę opracował włókniste, porowate, resorbowalne wielowarstwowe implanty na bazie polimerów polilaktyd-glikolid (PLGA): implant PLGA i implant PLGA z PHB (polibeta-hydroksymaślan) oba o potencjalnej bioaktywności przez suplementację IGF-1 (insulinopochodny czynnik wzrostu) i HAP (hydroksyapatyt). Badane materiały z indukowały wyższy procent masy kostnej niż implanty kontrolne, a zaprojektowana porowata struktura materiału z suplementami wpływała korzystnie na proces gojenia się tkanki kostnej.

Wyniki badań opublikowano w: *Biological properties of low-toxic PLGA and PLGA/PHB fibrous nanocomposite scaffolds for osseous tissue regeneration. Evaluation of potential*

bioactivity. (Molecules 2017 Vol.22 no.11; art.1852 (22 s.), IF: 3.098; MNiSW/KBN: 30pkt.) i w: *Biological properties of low-toxicity PLGA and PLGA/PHB fibrous nanocomposite implants for osseous tissue regeneration. Part I: Evaluation of potential biotoxicity*. (Molecules 2017 Vol.22 no.12; art.2092 (25 s.), IF: 3.098, Pkt. MNiSW/KBN: 30pkt.).

Podsumowanie osiągnięcia.

Wspólną cechą przedłożonych do oceny publikacji wchodzących w skład osiągnięcia jest całościowe podejście Kandydatki do miejscowej reakcji tkanek, w aspekcie histologicznym, jako narzędzia oceny biogodności zastosowanych w badaniach nowych, modyfikowanych biomateriałów i technik chirurgicznych. Badania przeprowadzone zostały na modelach zwierzęcych. W przedstawionych do oceny pracach Kandydatka opisuje proces gojenia się ran skórnych, reakcje tkanki mięśniowej, podskórnej, reakcje organów wewnętrznych i tkanki kostnej na wprowadzane modyfikacje - implanty. Jakościowa i ilościowa ocena stopnia nasilenia odczynu tkankowego po implantacji biomateriałów, uwzględniająca reakcję komórkową (udział granulocytów, limfocytów, makrofagów, komórek olbrzymich) oraz reakcję tkankową (rozrost tkanki łącznej, zwłóknienie, naciek tłuszczowy, stopień resorpcji, zmiany martwicze), a także osteostymulację i osteokondukcję w tkance kostnej umożliwiła badaczce wymierne i wiarygodne porównanie zastosowanych biomateriałów i wykazanie korzyści płynących z zastosowania ich modyfikacji.

4. Ocena dorobku naukowego z wyłączeniem prac wchodzących w skład osiągnięcia naukowego.

Liczba publikacji niewchodzących w skład osiągnięcia naukowego wynosi 46, o łącznym współczynniku wpływu (IF) wynoszącym 6,918 i punktacji MNiSW- 359 pkt.

W tej części ocenianego dorobku Kandydatka jest pierwszym lub ostatnim autorem w 18 publikacjach o łącznym współczynniku wpływu (IF) wynoszącym 0,667 i punktacji MNiSW-104 pkt.

Ta część dorobku naukowego Kandydatki wskazuje również na jej konsekwentne zainteresowania naukowe ukierunkowane na biomateriały i reakcje tkanek żywych na ich implantację. Znajdują się wśród nich:

- 4 publikacje na temat wpływu wybranych biomateriałów na immunologiczne mediatory zapalenia In vivo i In vitro,

- 7 publikacji na temat wpływu resorbowalnych wszczepów zastosowanych jako nośniki leków i opatrunki do tkanek miękkich,
- 5 publikacji z wynikami badań nad zastosowaniem biomateriałów w kardiologii i chirurgii jamy brzusznej,
- 10 publikacji na temat wpływu wczepów autogennych, allogennych, ksenogennych na regenerację tkanki chrzęstnej i kostnej,
- 3 publikacje prezentujące wyniki badań nad porowatymi materiałami implantów do tkanki kostnej,
- 7 publikacji nad badaniami wpływu biomateriałów na parametry krwi,
- 10 publikacji z wynikami badań nad oddziaływaniem cytotoksycznym i antybakteryjnym biomateriałów In vitro.

Wyniki powyższych badań zamieściła Kandydatka nie tylko w omówionych publikacjach. Zaprezentowała je również podczas wystąpień na licznych zjazdach i kongresach naukowych, głównie krajowych, ale również na kilku zagranicznych.

5. Projekty i programy badawcze.

W latach 2004-2020 Kandydatka kierowała, lub uczestniczyła łącznie w 16 programach i projektach badawczych, wśród nich:

- w latach 2002-2013 Kandydatka kierowała jednym i uczestniczyła w kolejnych 3 projektach rozwojowych NCBiR,
- uczestniczyła w realizacji projektu KBN – nie podano daty realizacji.

6. Podsumowanie.

Kandydatka posiada spójny dorobek naukowy, który spełnia warunki ubiegania się o stopień naukowy doktora habilitowanego. Cykl publikacji pt. **„Zastosowanie histologicznej oceny reakcji tkankowej w przedklinicznych badaniach biozgodności biomateriałów i biofunkcjonalności urządzeń chirurgicznych”** nosi znamiona osiągnięcia naukowego i stanowi cenne uzupełnienie piśmiennictwa krajowego i światowego.

Kandydatka jest dojrzałym naukowcem i badaczem, który opanował w pełni umiejętność prowadzenia pracy naukowo-badawczej, a co najważniejsze potrafiła znakomicie wdrożyć uzyskane wyniki i opracowane rozwiązania technologiczne do praktyki klinicznej.

Dorobek naukowy dr n.med. Bogusławy Żywickiej nie należy do imponujących, należy go uznać za dorobek graniczny z nie najwyższą liczbą cytowań (78) i stosunkowo niskim indeksem Hirscha (3). Spowodowane to jest zapewne m.in. tym, że Kandydatka stosunkowo późno rozpoczęła karierę naukową (obrona doktoratu w 2004 r.). Na korzyść Kandydatki przemawia natomiast zdecydowanie wyjątkowa konsekwencja w doborze tematyki realizowanych badań naukowych, wszystkie bez wyjątku jej publikacje i wystąpienia zjazdowe poświęcone są biomateriałom i ich wpływowi na żywe tkanki. Jako recenzent nie spotkałem się wcześniej z tak jednorodnym i ukierunkowanym dorobkiem naukowym.

7. Wniosek końcowy.

Stwierdzam, iż dr n.med. Bogusława Żywicka spełnia warunki formalne określone w art.18a ustawy z dn. 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz.U. z 2016 r., poz. 882 i 1311) oraz art. 219 ustawy z dn. 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce, do uzyskania stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu, w dyscyplinie nauki o zdrowiu, i dlatego przedkładam Pani Przewodniczącej i Wysokiej Radzie Dyscypliny Nauki o Zdrowiu Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu wniosek o dopuszczenie dr n.med. Bogusławy Żywickiej do dalszych etapów przewodu habilitacyjnego.

Z poważaniem

Profesor dr hab.n.med. Jerzy Niedzielski

