

dr hab. inż. Katarzyna Arkusz, prof. UZ
Kierownik Katedry Inżynierii Biomedycznej
Instytut Inżynierii Materiałowej i Biomedycznej
Wydział Mechaniczny
Uniwersytet Zielonogórski
ul. Prof. Szafrana 4
65-516 Zielona Góra

Zielona Góra, 17.09.2023 r.

RECENZJA
rozprawy doktorskiej mgr inż. Anny Taratuty

**pt. „Struktura i własności fizykochemiczne warstw powierzchniowych stopu
NiTi stosowanego na implanty w układzie krwionośnym”**

pod kierownictwem promotora: dr hab. inż. Marcina Basiagi, prof. Politechniki Śląskiej oraz
promotor pomocniczej dr inż. Magdaleny Antonowicz.

Recenzję sporządzono na prośbę Przewodniczącej Rady Dyscypliny Naukowej Inżynieria
Biomedyczna Politechniki Śląskiej Pani prof. dr hab. inż. Ewy Piętki z dnia 17.07.2023 r.

1. Ocena oryginalności problematyki i poprawności założeń badawczych rozprawy

Główną przyczyną śmiertelności na świecie i w Polsce od wielu lat są choroby serca i układu krwionośnego, co skutkuje poważnymi konsekwencjami społeczno-ekonomicznymi. Statystyka ta uwzględnia również tragiczne przypadki zgonów dzieci cierpiących na wady serca. Tylko w Polsce co roku rodzi się około 4000 dzieci z wadami serca, z czego blisko 500 wymaga operacji kardiochirurgicznych.

W celu wydłużenia życia i poprawy stanu zdrowia społeczeństwa konieczny jest oprócz wprowadzania kompleksowych strategii zdrowotnych, rozwój technologii biomedycznych. Rozwój implantów kardiologicznych odgrywa kluczową rolę w leczeniu chorób serca i układu krążenia. Dzięki postępowi technologicznemu oraz badaniom naukowym prowadzonym w tym zakresie, coraz skuteczniejsze i bardziej bezpieczne rozwiązania stają się dostępne dla pacjentów.

Obszarem intensywnych badań i innowacji w dyscyplinie inżynieria biomedyczna jest rozwój implantów wykonanych z NiTi (stopu niklu i tytanu) mających szczególne zastosowanie w kardiologii interwencyjnej i chirurgii serca. Stop NiTi, charakteryzujący się zbliżonym do równoatomowego składem chemicznym, został po wynaleziony w latach 60-tych XX wieku i zyskuje coraz większą popularność w dziedzinie medycyny. Wynika to z jego wyjątkowych właściwości, takich jak zdolność do zapamiętywania kształtu i nadsprężystość. Niemniej jednak, stosowanie go w długookresowych implantach budzi pewne obawy ze względu na obecność niklu, który może wykazywać działanie toksyczne, alergizujące, a nawet kancerogenne wobec organizmu ludzkiego. Aktualnie w krajowych i światowych ośrodkach inżynierii biomedycznej i klinicznej podejmowane są badania ukierunkowane na przeciwdziałanie tym potencjalnym zagrożeniom poprzez stosowanie różnorodnych metod inżynierii powierzchni stopów NiTi. Ich celem jest zwiększenie odporności tego materiału na korozję oraz modyfikacja jego właściwości biologicznych.

Rozprawa doktorska Pani mgr inż. Anny Taratuty wkomponowana została w ten nurt badań o dużym znaczeniu poznawczym i aplikacyjnym. Prowadzone przez Doktorantkę badania dotyczące modyfikacji powierzchniowej stopu NiTi poprzez osadzanie powłoki tantalum metodą osadzania warstw atomowych (ALD) stanowią nowy kierunek badawczy. W światowej literaturze pierwsze doniesienia dotyczące modyfikacji stopów NiTi przy użyciu tantalum opublikowano w 2005 roku, a do dnia 13.09.2023 r. opublikowano tylko 73 prace naukowe związane z tą tematyką (dane na podstawie bazy Web of Science, słowa kluczowe „NiTi, tantalum”). Zarówno tematyka badawcza, jak i wyniki badań prowadzonych przez Doktorantkę (opisane w dalszej części recenzji) stanowią oryginalny wkład naukowy i są cennym dodatkiem w zakresie modyfikacji powierzchniowej stopu NiTi i jego zastosowania w medycynie.

2. Struktura i zawartość rozprawy

Przedstawiona do oceny rozprawa doktorska obejmuje 106 stron, w tym 53 rysunki i 9 tabel. Praca tradycyjnie podzielona została na dwie części – studium literaturowe i badania własne Doktorantki. Całość rozprawy nawiązuje do 159 pozycji literaturowych, merytorycznie stosownie dobranych i nawiązujących do publikacji ostatnich lat. Treść rozprawy rozpoczyna spis treści, a kończy streszczenie w językach polskim i angielskim odzwierciedlające adekwatnie rozwiązywaną i analizowaną problematykę. Doktorantka nie zdecydowała się na umieszczenie w rozprawie wykazu skrótów i oznaczeń, co ułatwiłoby czytanie rozprawy.

We wprowadzeniu liczącym dwie strony Doktorantka nawiązała do embriogenezy układu sercowo-naczyniowego, wrodzonych wad serca i metod ich leczenia z wykorzystaniem implantów ze stopu NiTi. Na tej podstawie Doktorantka określiła cele jakie powinna spełnić opracowana przez nią modyfikacja powierzchniowa NiTi, tj. ograniczenie uwalniania jonów niklu do organizmu, zachowanie efektu pseudosprężystości, odporność korozyjna i korzystna odpowiedź biologiczna komórek na implant.

Część studialna rozprawy liczy 34 strony i jest przygotowana niezwykle starannie. Przeanalizowana została treść 152 selektywnie wybranych doniesień literaturowych stosownie dobranych do rozwijanej problematyki badawczej. Treść tej części rozprawy została przedstawiona przejrzyście z zastosowaniem właściwej terminologii z zakresu medycyny, inżynierii biomedycznej, inżynierii materiałowej i inżynierii mechanicznej.

Część studialna rozprawy złożona jest z 6 rozdziałów, w których Doktorantka bardzo dokładnie opisała rozwój i morfologię kliniczną prawidłowego serca płodu (Rozdział 1.), mechanizm powstawania, rodzaje i nowoczesne metody leczenia wad serca (Rozdział 2.). W dalszych rozdziałach (Rozdziały 4. i 5.), niezwykle istotnych dla tematyki rozprawy, dokonano charakterystyki stopów NiTi oraz nowoczesnych metod ich modyfikacji. Część studialną kończy dwustronicowe podsumowanie, w której Doktorantka wymieniła najczęściej stosowane metody modyfikacji powierzchniowej stopu NiTi stosowanego w roli implantów kardiologicznych, ze szczególnym uwzględnieniem okluderów stosowanych w leczeniu wad serca.

W części doświadczalnej, stanowiącej 63 strony dysertacji Doktorantka na tle rozpatrywanych zagadnień cząstkowych sformułowała nierozwiązane w pełni problemy i uzasadniła własne koncepcje badawcze związane z perspektywicznymi kierunkami badań naukowych. Zagadnienia te nawiązują do aktualnego stanu wiedzy i doświadczeń klinicznych oraz możliwości technicznych. Na tym tle sformułowano cel:

„Opracowanie warunków wytwarzania wielofunkcyjnej powłoki na bazie tantalu na powierzchni stopu NiTi o własnościach fizykochemicznych adekwatnych do specyfiki układu sercowo-naczyniowego”

oraz tezę pracy:

„Możliwe jest wytworzenie wielofunkcyjnej powłoki na bazie tantalu metodą osadzania warstw atomowych na podłożu ze stopu NiTi o własnościach fizykochemicznych adekwatnych do specyfiki układu sercowo-naczyniowego, zapewniających ograniczenie uwalnianie jonów Ni oraz tworzenia się zakrzepów”.

Teza pracy została poprawnie określona z wyjątkiem błędu stylistycznego „zapewniających ograniczenie uwalnianie jonów Ni”, w którym powinno być „zapewniających ograniczone uwalnianie jonów Ni” lub „zapewniających ograniczenia uwalniania jonów Ni”.

W rozdziałach 2-4. badań własnych omówiono bardzo rozbudowany i kompleksowy program badawczy związany z modyfikacją powierzchniową stopu NiTi metodą osadzania warstw atomowych tantalu oraz określeniem ich własności fizykochemicznych i biologicznych. Program badań obejmował: badania materiałowe mające na celu określenie składu chemicznego, struktury i mikrostruktury stopu NiTi z osadzoną warstwą tlenku tantalu; ocenę własności fizycznych tj. adhezja powłoki do podłoża, badania tribologiczne metodą testu zarysowania, badania zwilżalności i swobodnej energii powierzchniowej, badania topografii powierzchni; badania elektrochemiczne pozwalające ocenić odporność na korozję wżerową, szczelinową i uwalnianie jonów niklu; badania biologiczne określające adhezję bakterii do podłoża, cytotoksyczność, proliferację komórek, właściwości trombogene, oddziaływanie na krwinki czerwone i aktywność cytokin zapalnych.

Doktorantka bardzo szczegółowo opisała stosowaną metodykę badawczą.

Wyniki prac eksperymentalnych wykonanych zgodnie z podanym wyżej programem badawczym przedstawiono w rozdziale 5. Dyskusję uzyskanych wyników przeprowadzono natomiast w rozdziale 6, jednocześnie wskazując perspektywy dalszych badań. W tej części pracy zauważyć można usterki dotyczące zawężonej interpretacji wyników, czy też niewielkiej dyskusji z rezultatami wyników innych autorów.

Stwierdzam, że rozprawa doktorska p. mgr inż. Anny Taratuty została napisana przejrzysto, z niezwykłą starannością edytorską i terminologią w sferze zagadnień interdyscyplinarnych. Doktorantka wykazała dobre umiejętności analizowania i syntetyzowania wiedzy interdyscyplinarnej z obszaru biotechnologii, inżynierii materiałowej i inżynierii biomedycznej, która dała Jej podstawę do sformułowania nowatorskiego programu badawczego o dużym znaczeniu poznawczym i aplikacyjnym, przydatnym w obszarze nowoczesnych modyfikacji powierzchniowych implantów kardiologicznych. Chciałabym podkreślić, że sposób zaplanowania badań świadczy o wysokich kompetencjach naukowo-badawczych Doktorantki.

3. Ocena merytoryczna rozprawy

Doktorantka podjęła się realizacji ambitnego interdyscyplinarnego zadania o charakterze eksperymentalnym. Doktorantka przeprowadziła badania zmierzające do wytworzenia powłoki tantalum na powierzchni NiTi oraz przeprowadziła niezwykle rozbudowaną charakterystykę własności fizykochemicznych i biologicznych wytworzonego biomateriału. Badania prowadzone w pracy można podzielić na trzy etapy:

- 1) Opracowanie metody osadzania tantalum na powierzchni stopu NiTi metodą osadzania warstw atomowych (ALD)

Doktorantka wskazała metodę przygotowania powierzchni NiTi poprzez polerowanie elektrochemiczne i czyszczenie ultradźwiękowe. W pracy Doktorantka wskazała parametry procesu ALD, które umożliwiły osadzenie warstwy Ta₂O₅ o grubości 13,8 nm. Na str. 45 Doktorantka wskazała, że „Wybór ilości cykli oraz parametrów procesu wynika z przeprowadzonych badań wstępnych.”, jednak w pracy nie zawarto ani wyników tych badań, ani odniesienia do literatury, co uniemożliwia ocenę poprawności optymalizacji procesu ALD.

Doktorantka w przeprowadzonych badaniach określiła skład chemiczny powłoki tantalum na powierzchni NiTi, który wynosił 30,2% Ta i 69,8% O oraz w badaniach XPS i na podstawie widm Ramana potwierdziła skład powłoki osadzonej na NiTi jako Ta₂O₅. Przy użyciu transmisyjnej mikroskopii elektronowej i analizy składu chemicznego Doktorantka potwierdziła obszar NiTi z warstwą pasywną TiO₂, powłokę Ta₂O₅ oraz obszar przejściowy pomiędzy nimi.

- 2) Charakterystyka właściwości fizykochemicznych powłoki Ta₂O₅ na powierzchni NiTi
Charakterystykę powłoki Ta₂O₅ na powierzchni NiTi Doktorantka przeprowadziła wyznaczając współczynnik tarcia, kąt zwilżania, swobodną energię powierzchniową, chropowatość, potencjał korozyjny, prąd korozyjny, opór polaryzacji, gęstość ładunku elektrycznego.

Wykazano, że modyfikacja powierzchniowa NiTi przy użyciu Ta₂O₅ nanoszonego metodą osadzania warstw atomowych spowodowało zmniejszenie współczynnika tarcia, zmniejszenie kąta zwilżania wody i dijdometanu, zmniejszenie chropowatości, zmniejszenie gęstości ładunku elektrycznego oraz zmniejszenie ilości uwalnianych jonów niklu oraz tytanu.

W przypadku badań odporności na korozję wżerową dla powłoki Ta₂O₅ na powierzchni NiTi Doktorantka uwzględniła również wpływ odkształcenia warstwy.

3) Badania własności biologicznych powłoki Ta₂O₅ na powierzchni NiTi

Możliwości aplikacyjne opracowanego biomateriału na bazie NiTi modyfikowanego powierzchniowo Ta₂O₅ potwierdzono w licznych badaniach biologicznych. Wykazano, że modyfikacja powierzchniowa NiTi tlenkiem tantalu (V) zmniejszyła adhezję bakterii *Staphylococcus aureus*, indeks hemolityczny oraz stężenie cytokin prozapalnych. Ponadto, wykazano, że stop NiTi zarówno przed jak i po modyfikacji Ta₂O₅ wykazuje zerowy stopień toksyczności, nie wykazuje działania cytotoksycznego, a przeżywalność komórek jest na poziomie 97-99%.

Podsumowując tę część opinii stwierdzam, że przedstawiona do oceny rozprawa doktorska zawiera wartościowe wyniki zarówno o charakterze poznawczym, jak i praktycznym i tym samym przyczynia się do rozwoju wiedzy w dyscyplinie inżynieria biomedyczna, a w szczególności w obszarze modyfikacji powierzchniowych stopu nikiel-tytan. Do najistotniejszych osiągnięć Doktorantki należą:

- Opracowanie technologii wytwarzania powłoki Ta₂O₅ na powierzchni stopu NiTi.
- Kompleksowa charakterystyka własności fizykochemicznych i biologicznych warstw powierzchniowych stopu NiTi, tj. własności warunkujących zastosowanie wytworzonego biomateriału w roli implantów kardiologicznych.

4. Uwagi szczegółowe i krytyczne

W tym punkcie przedstawiam pewne wątpliwości i uwagi krytyczne, które nasunęły się po przeczytaniu recenzowanej rozprawy. Najważniejsze z nich to:

- 1) W pracy nie sprecyzowano jednoznacznie kryteriów wyboru parametrów procesu osadzania tantalu na powierzchni stopu NiTi metodą osadzania warstw atomowych (ALD). Na jakiej podstawie Doktorantka określiła parametry procesu ALD?
- 2) Dlaczego w badaniach uwzględniono wyłącznie wysokość warstwy Ta₂O₅ na stopie NiTi wynoszącą 13,8 nm?
- 3) Brak analizy statystycznej pomiarów składu chemicznego (str. 57) grubości powłok TiO₂ oraz Ta₂O₅ (str. 60). Na ilu próbkach, w ilu punktach prowadzono pomiary? Jakie jest odchylenie standardowe uzyskanych wyników?
- 4) Badania podatności powłoki do odkształceń (str. 66, tab. 4).
Doktorantka stwierdziła: „*Niemal dwukrotnie wyższe wartości oporu polaryzacyjnego wskazują, że powłoka Ta₂O₅ poprawiła odporność na korozję badanego stopu NiTi, co świadczy o korzystnym obniżeniu aktywności powierzchni badanego biomateriału w środowisku korozyjnym*”. Przedstawiony opis jest niespójny z wynikami przedstawionymi w tab. 4, np. dla odkształcenia 0%, opór polaryzacji NiTi po modyfikacji powierzchniowej Ta₂O₅ wzrósł niemal czterokrotnie NiTi. Sugeruję określić zmianę oporu polaryzacji dla każdego z analizowanych odkształceń osobno.
- 5) Badania podatności powłoki do odkształceń (str. 66, tab. 4).
W pracy nie podjęto omówienia i dyskusji wyników pomiaru potencjału korozyjnego oraz gęstości prądu korozyjnego. Wyniki te są niezwykle ciekawe i zasługują na wnikliwą analizę, ponieważ po zastosowanej przez Doktorantkę modyfikacji powierzchniowej można wyznaczyć zależność między odkształceniem, a wymienionymi wyżej parametrami elektrochemicznymi.

6) Dla Rys. 52 i 53 zastosowano jednakowe podpisy.

W pracy zauważyć można usterki dotyczące zawężonej interpretacji wyników czy też dyskusji z rezultatami wyników innych autorów. Kwestie, które zostały omówione nie obniżają wartości naukowej rozprawy. Powinny być jednak uwzględnione w dalszej pracy naukowej czy też przy publikowaniu wyników badań. Przedstawione uwagi i pytania mają charakter dyskusyjny i nie wpływają na moją pozytywną ocenę merytoryczną osiągnięć Doktorantki zaprezentowanych w dysertacji.

5. Wniosek końcowy

Po zapoznaniu się z treścią recenzowanej rozprawy stwierdzam, że stanowi ona istotny przyczynek naukowy do opracowania oryginalnej metody modyfikacji powierzchniowej stopu NiTi przy użyciu Ta₂O₅ metodą osadzania warstw atomowych (ALD). Pomimo uwag, jedynie natury polemicznej, uważam, że praca jest przygotowana czytelnie i starannie. Wyniki badań są unikatowe i bardzo ciekawe. Imponujący jest wachlarz zastosowanych metod badawczych, które zrealizowano w taki sposób, że wyniki badań uzupełniają się i ogólnie stanowią spójną całość.

Stwierdzam, iż przedstawiona praca doktorska Pani mgr inż. Anny Taratuty spełnia wymogi zawarte w Ustawie z dn. 20 lipca 2018 r. – Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dziennik Ustaw 2020 r. poz. 85 z późniejszymi zmianami) w dziedzinie nauk inżynieryjno-technicznych i dyscyplinie inżynieria biomedyczna oraz wnioskuje o przyjęcie tej Rozprawy i dopuszczenie Pani mgr inż. Anny Taratuty do publicznej obrony przed Radą Dyscypliny Naukowej Inżynieria Biomedyczna Politechniki Śląskiej.

Katarzyna... [signature]