Prof. Andrzej Zieliński
Politechnika Gdańska
Wydział Inżynierii Mechanicznej i Okrętownictwa
Instytut Technologii Maszyn i Materiałów

RECENZJA W POSTĘPOWANIU HABILITACYJNYM DR INŻ. KATARZYNY ARKUSZ

Wstęp

Niniejsza recenzja wykonana została w związku z powierzeniem mi tego zadania w procesie habilitacyjnym dr. inż. Katarzyny Arkusz, prowadzonym w Politechnice Śląskiej, przez Radę Dyscypliny Inżynieria Biomedyczna (pismo Przewodniczącego Rady Dyscypliny Inżynieria Materiałowa prof. dr hab. inż. Marka Gzika z dnia 29.11.2021 r., poprzedzone pismem Rady Doskonałości Naukowej do Rektora Politechniki Śląskiej z dnia 25.10.2021 r.).

Recenzja została sporządzona zgodnie z wytycznymi Rady Doskonałości Naukowej.

Przedstawienie informacji o obowiązujących przepisach prawa na dzień wszczęcia ocenianego postępowania habilitacyjnego, w tym obowiązujących kryteriach oceny

W dniu wszczęcia postępowania habilitacyjnego obowiązywały przepisy Ustawy „Prawo o szkolnictwie wyższym" opublikowane w Dz. U. 2018 poz. 1668. Zgodnie z art. 219 Ustawy stopień doktora habilitowanego można nadać osobie, która posiada stopień doktora; posiada w dorobku osiągnięcia naukowe stanowiące znaczny wkład w rozwój określonej dyscypliny, w tym co najmniej (i) jedną monografię naukową wydaną przez wydawnictwo ujęte w ministerialnym wykazie wydawnictw, lub (ii) jeden cykl powiązanych tematycznie artykułów naukowych opublikowanych w czasopismach naukowych lub w recenzowanych materiałach z konferencji międzynarodowych, które w roku opublikowania artykułu w ostatecznej formie były ujęte w ministerialnym wykazie wydawnictw i recenzowanych materiałów z konferencji naukowych, lub (iii) jedno zrealizowane oryginalne osiągnięcie projektowe, konstrukcyjne, technologiczne i in.; wykazuje się istotną aktywnością naukową realizowaną więcej niż w jednej uczelni lub instytucji naukowej w szczególności zagranicznej.

Podstawowe dane o kandydatce

Kandydatka do stopnia naukowego doktora habilitowanego uzyskała w dniu 30.12.2014 r. stopień naukowy doktora nauk technicznych w dyscyplinie Biocybernetyka i Inżynieria Biomedyczna na Wydziale Elektrotechniki, Automatyki, Informatyki i Inżynierii Biomedycznej, Akademia Górniczo-Hutnicza w Krakowie, po obronie rozprawy pt. „Opracowanie elektrochemicznego biosensora do wykrywania wybranych cytokin na podłożu Ti/TiO_2". Promotorem była dr hab. inż. Elżbieta Krasicka-Cydzik, naówczas prof. nadzw. Uniwersytetu Zielonogórskiego. Stanowi to spełnienie wymagania postawionego we wspomnianej wcześniej Ustawie, art. 219, punkt 1.

Nie jest mi wiadomo, aby dr inż. Katarzyna Arkusz ubiegała się kiedykolwiek wcześniej o stopień naukowy doktora habilitowanego.

Kandydatka od października 2011 r. do chwili obecnej pracuje w Uniwersytecie Zielonogórskim, początkowo krótko jako referent techniczny, a następnie jako asystent i adiunkt. Od 1.10.2019 r. jest kierownikiem Katedry Inżynierii Biomedycznej. Dodatkowo w latach 2010-2014 pracowała jako inżynier dializacyjny w Szpitalu Wojewódzkim w Zielonej Górze.

Ocena osiągnięcia naukowego stanowiącego podstawę ubiegania się o stopień doktora habilitowanego

Tytuł osiągnięcia naukowego stanowiącego podstawę ubiegania się o stopień doktora habilitowanego to zgodnie z wnioskiem habilitantki ***„Wpływ modyfikacji wielofunkcyjnych warstw***

Biuro Rady Dyscypliny
Inżynieria Biomedyczna
wpłynęło dnia 03.01.2022
nr 39 zał.

nanorurek ditlenku tytanu na biozgodność". Kandydatka do wyższego stopnia naukowego precyzuje, że jej osiągnięcie naukowe prezentowane jest przez sześć publikacji oraz samodzielną monografię naukową. Wszystkie publikacje znajdują się na liście ministerialnej oraz na liście JCR (posiadają współczynnik wpływu) i są omówione dalej.

W artykule: K. Arkusz, E. Krasicka-Cydzik *„The Effect of Phosphates and Fluorides, Included in TiO2 Nanotube Layers on the Performance of Hydrogen Peroxide Detection"* (Archives of Metallurgy and Materials, 2018) przedstawiono wyniki badań powierzchni nanorurkowego tlenku tytanu (TNT) wytwarzanego przez anodowanie tytanu w dwóch kąpielach, glikolu etylenowym lub kwasie fosforowym (z dodatkiem fluorku sodu), na którym adsorbowano jednocześnie peroksydazę chrzanową i octan tioniny. Celem pracy było określenie możliwości zastosowania i wpływu elektrolitu oraz późniejszego wyżarzania w argonie na wykrywalność nadtlenku wodoru. Wykazano, że użycie organicznego elektrolitu jest bardziej korzystne dzięki specyficznemu rozwinięciu powierzchni, zaś czułość czujnika TNT/Gly/Ar to 3 μM H_2O_2.

W drugim artykule: K. Arkusz, E. Paradowska, M. Nycz, E. Krasicka-Cydzik *„Influence of Thermal Modification and Morphology of TiO2 Nanotubes on Their Electrochemical Properties for Biosensors Applications"* (Journal of Nanoscience and Nanotechnology, 2018) badano wpływ średnicy nanorurek, 25-100 nm, o jednakowej wysokości 1000 nm, oraz warunków wyżarzania na własności detekcyjne powierzchni TNT. Stosowano wyżarzanie w argonie, azocie lub powietrzu. Wykazano, że nanorurki o średnicy 50 nm wyżarzane w argonie wykazały najlepsze właściwości detekcyjne względem ferrocyjanku potasowego i nadtlenku wodoru, a także optymalne właściwości adsorpcyjne i fizykochemiczne. Stwierdzono istnienie korelacji między zwilżalnością, impedancją i potencjałem stacjonarnym, a średnicą nanorurek i warunkami obróbki cieplnej.

W artykule: K. Arkusz, E. Paradowska *„Impedimetric Detection of Femtomolar Levels of Interleukin 6, Interleukin 8, and Tumor Necrosis Factor Alpha Based on Thermally Modified Nanotubular Titanium Dioxide Arrays"* (Nanomaterials, 2018) analizowano możliwość wykorzystania TNT jako biosensora do selektywnej detekcji interleukin IL-6 i IL-8 oraz czynnika martwicy nowotworu TNF-α; wszystkie one stanowią biomarkery stanów nowotworowych. Rozwinięto innowacyjną technikę unieruchamiania przeciwciał na powierzchni nanorurkowej przez adsorpcję fizyczną. Badania metodą elektrochemicznej spektroskopii impedancyjnej (EIS) wykazały adsorpcję wszystkich cytokin w wymaganym normami fizjologicznymi zakresie detekcji 5-2500 pg/ml, ale progi detekcji były istotnie niższe, odpowiednio 192, 625 i 295 fg dla IL-8, IL-6 i TNF-α. Zaletą metody jest krótki czas immobilizacji, 30 min, jak też wysoka czułość substratów na zmiany pH, maksymalna detekcja w lekko zasadowym środowisku i wreszcie niezanikająca aktywność przeciwciał w szerokim zakresie wartości pH.

W artykule: K. Arkusz, E. Paradowska, M. Nycz, J. Mazurek-Popczyk, K. Baldy-Chudzik *„Evaluation of the Antibacterial Activity of Ag- and Au-Nanoparticles Loaded TiO2 Nanotubes"* (Journal of Biomedical Nanotechnology, 2020) badano właściwości antybakteryjne TNT z implementowanymi na nich nanocząsteczkami srebra (AgNPs) i złota (AuNPs). Wykazano, że AgNPs zapewniają lepszą od AuNPs ochronę przed bakteriami *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus mutans* i *Pseudomonas aeruginosa*. Ponadto nanosrebro wykazywało większą inhibicję procesu wzrostu liczby bakterii Gramm-ujemnych niż Gramm-dodatnich. Nanorurki o średnicy 50 nm okazały się bardziej efektywne od tych o średnicach większych, 100 i 200 nm. Zastosowane woltometria cykliczna i chronoamperometria pozwoliły na formowanie się sferycznych nanocząstek bez ich aglomeracji, co poprawiało skuteczność antybakteryjną.

W artykule: K. Arkusz, M. Nycz, E. Paradowska *„Electrochemical Evaluation of the Compact and Nanotubular Oxide Layer Destruction under Ex Vivo Ti6Al4V ELI Transpedicular Screw Implantation"* (Materials, 2020) opisano wytwarzanie warstw TNT na śrubach i mikrouszkodzenia powierzchni po implantacji ex vivo. Udowodniono, że na śrubie tworzyła się warstwa TNT o średnicy nanorurek 35-50 nm i wysokości 1500 nm. Obserwowano mikrouszkodzenia warstw TNT, jednakże nanorurki wykazały większą stabilność mechaniczną i odporność na degradację porównując do zwartych warstw tlenkowych.

W artykule: K. Arkusz, M. Nycz, E. Paradowska, D.G. Pijanowska *„Electrochemical stability of TiO2 nanotubes deposited with silver and gold nanoparticles in aqueous environment"* (Environmental Nanotechnology, Monitoring & Management, 2021) omówiono badania TNT z AgNPs lub AuNPs w roztworze buforowanym fosforanem (PBS) i ultraczystej wodzie (MilliQ water). Proces wymywania

był podobny w obu przypadkach w PBS, jednakże w ultraczystej wodzie nanocząstki złota wcześniej zaczynały przechodzenie do roztworu. Nanocząstki metali wykryto na całym obszarze ścianek, po stronie zewnętrznej i wewnętrznej. Średnica nanocząstek zawierała się w zakresie 20-40 nm dla AgNPs i ok. 20 nm dla AuNPs. TNT/AuNPS charakteryzowały się w porównaniu z TNT/AgNPs bardziej dodatnimi wartościami potencjału i stabilnością redox. Porównanie nieco odmiennych właściwości obu warstw kompozytowych doprowadziło do wniosku, że warstwa nanokompozytowa TNT/AgNPS może być bardziej przydatna w konstrukcji biosensorów, natomiast TNT/AuNPS – do unieruchamiania białek i lekarstw.

Ostatnią pozycją jest monografia dr Arkusz pt. *„Wpływ modyfikacji wielofunkcyjnych macierzy nanorurek ditlenku tytanu na właściwości adsorpcyjne"*, która ukazała się w roku 2021 r. nakładem wydawnictwa Uniwersytetu Zielonogórskiego, zaś jej recenzentami byli prof. Romuald Będziński i prof. Jan Marciniak. Monografia omawia kolejno metody formowania nanowarstw w odniesieniu do ich właściwości adsorpcyjnych; wpływ struktury krystalicznej nanorurek ditlenku tytanu na zdolność adsorpcyjną; wpływ modyfikacji chemicznej na zdolność adsorpcyjną; stabilność mechaniczną i chemiczną oraz aktywność biologiczną TNT z nanocząstkami. Monografia cytuje ponad 300 źródeł wiedzy, w tym czternaście artykułów z udziałem habilitantki. Wśród tych ostatnich znajduje się pięć z sześciu publikacji zgłoszonych jako podstawa osiągnięcia naukowego. Monografia prezentuje więc wyniki badań, bardzo bogato dokumentowane, w tym także te omawiane wcześniej w recenzji.

Pierwszym istotnym problemem naukowym omawianym w monografii są **warunki formowania TNT.** Wykazano, **że** TNT formowany w roztworach nieorganicznych w porównaniu z tworzonym w roztworach organicznych charakteryzuje się rozwiniętą powierzchnią właściwą, przy jednocześnie mniejszej powierzchni elektrochemicznie aktywnej, posiada też wyższą wartość potencjału stacjonarnego przy jednocześnie mniejszej rezystancji. Stwierdzono wysoką stabilność warstw w PBS oraz ich hydrofilowy charakter. TNT nie wykazywały zdolności do bezpośredniej adsorpcji białek, co wykazano na przykładzie peroksydazy chrzanowej. Zastosowaniu TNT formowanych w roztworach nieorganicznych w roli materiałów implantowanych sprzyja wysoka odporność korozyjna oraz ładunek powierzchniowy zbliżony do wartości równej zero, który nie zaburza struktury biocząsteczek. TNT wytwarzane w roztworach organicznych wykazują z kolei większą powierzchnię elektrochemicznie aktywną oraz obszar ładunku przestrzennego zubożonego w elektrony, co pozwala na ich zastosowanie w biosensoryce. Spośród analizowanych nanowarstw najlepsze cechy przewodnictwa elektrycznego i jonowego, jak też najwyższe natężenie prądu katodowego w reakcji utleniania żelazicyjanku potasu wykazują próbki TNT o wysokości nanorurek 1000 nm i średnicach 25-75 nm. TNT o małych średnicach, 30 nm, charakteryzują się dużym oporem względem elektrolitu, co ze względu na tworzące się na ich powierzchni grupy hydroksylowe oraz wysoką hydrofilowość sprzyja adsorpcji fizycznej białek. TNT o większych średnicach, 50-100 nm posiadają więcej grup hydroksylowych oraz tlenu, co poprawia powinowactwo kationowe tych struktur i aktywność elektrochemiczną.

Modyfikacja termiczna TNT jest kolejnym z omawianych zagadnień. Wyżarzanie prowadzone w różnych atmosferach stosowane jest do spowodowania przemiany fazowej amorficznego TNT do tetragonalnej struktury anatazu i/lub rutylu. W badaniach wykazano, że podłoże TNT wyżarzane w argonie wykazuje właściwości hydrofobowe i jest dodatnio naładowane, co powinno być korzystne dla adhezji i proliferacji komórek oraz immobilizacji ujemnie naładowanych białek i aminokwasów. Podłoże TNT wyżarzane w azocie wykazuje właściwości hydrofilowe i jest także dodatnio naładowane, co sprzyja adhezji chondrocytów oraz ekspresji kolagenu i glikozaminoglikanu, jak też unieruchamianiu dodatnio naładowanych białek. Podłoże TNT wyżarzane w powietrzu wykazuje właściwości hydrofilowe i jest ujemnie naładowane, co sprzyja unieruchamianiu jonów dodatnich. Ze wzrostem temperatury wyżarzania zaobserwowano poprawę przewodnictwa jonowego jako wynik tworzenia anatazu oraz wakansów tlenowych. Innowacyjne było wykazanie, że wraz ze wzrostem średnicy TNT wzrasta odporność na degradację pod wpływem temperatury; temperaturą niszczącą strukturę TNT jest 550°C dla małych nanorurek oraz 650°C dla TNT o większych średnicach. Modyfikacja cieplna spowodowała wzrost ładunku powierzchniowego TNT, który dla większych średnic nanorurek przyjmował wartości dodatnie, co wskazuje na wyższą rezystancję warstwy i sprzyja adhezji białek naładowanych ujemnie; przyczyny tego efektu upatrywano w zmniejszeniu ilości zaadsorbowanej wody i liczby grup hydroksylowych na powierzchni nanorurek. Ponadto dla mniejszych nanorurek obróbka cieplna obniżała impedancję TNT tym bardziej, im wyższa była temperatura wyżarzania. Ustalono, że najbardziej korzystne właściwości adsorpcyjne wykazuje warstwa TNT o średnicy nanorurek 50 nm i

wysokości 1000 nm, wyżarzona w atmosferze argonu w temperaturach 450-550°C przez dwie godziny. Dla takich struktur wykazano możliwość przebiegu odwracalnej reakcji redoks nadtlenku wodoru, co pozwoliło na opracowanie czujnika nadtlenku wodoru o limicie detekcji 3 μM H_2O_2.

Potwierdzono także możliwość zastosowania TNT w roli nośnika paracetamolu unieruchamianego metodą adsorpcji fizycznej. Opracowano profile uwalniania leku, wskazując na jego stabilność przez pierwszą godzinę od kontaktu z osoczem, jak też dwuetapowy charakter jego uwalniania.

Modyfikacja chemiczna TNT przez osadzanie nanocząstek metali była kolejnym sposobem zmiany właściwości powierzchniowych. AgNPs i AuNPs wytwarzano na powierzchni TNT metodami elektroredukcji (woltamperometria cykliczna i chronoamperometria) i osadzania przez napylanie, określając wpływ parametrów procesu na morfologię i właściwości elektrochemiczne warstw kompozytowych NPs/TNT. Głównym celem badań było opracowanie sposobu osadzania nanocząstek metali bez ich aglomeracji na powierzchni TNT. Wytworzone nanocząstki koncentrowały się głównie w górnej części nanorurek TiO_2 wokół ich pierścieni, w mniejszym stopniu także w przestrzeni między nanorurkami. Dla każdej z metod osadzania wyznaczono zależność pomiędzy masą srebra/złota i parametrami procesu osadzania. Dodatek AgNPs do warstwy TNT powodował zwiększenie wartości potencjału stacjonarnego, co świadczy o poprawie odporności korozyjnej materiału, jak również obniżeniu oporu AgNPs/TNT względem elektrolitu, a tym samym o wzroście przewodności elektrycznej i jonowej wytworzonych podłoży. Badania adsorpcji surowiczej albuminy wołowej (BSA) potwierdziły, że modyfikacja TNT nanocząstkami srebra sprzyja adsorpcji białka.

Z kolei zwiększenie liczby cykli procesu osadzania i stężenia kwasu tetrachlorozłotowego powodowało wzrost średnicy osadzonych cząstek AuNPs oraz masy osadzonego złota, jak też wzrost ładunku powierzchniowego do wartości dodatniej, Dowiedziono, że odporność na korozję TNT rosła wraz z ilością i rozmiarem AuNPs, co można wyjaśnić jednorodnym rozkładem nanocząstek na powierzchni TNT, jak też obojętnością chemiczną złota. Badania adsorpcji BSA ujawniły, że modyfikacja TNT nanocząstkami złota poprawia adsorpcję elementów biologicznych poprzez stworzenie mikrośrodowiska podobnego do środowiska białek.

Wykazano wreszcie metodami elektrochemicznymi, że AgNPs/TNT charakteryzują się wyższą rezystancją i niższą impedancją, co sugeruje ich zastosowanie do biosensorów. Jednakże AuNPs/TNT charakteryzują się bardziej dodatnim potencjałem obwodu otwartego i stabilnością redoks, sprzyjającą unieruchomieniu białka/leku.

Modyfikacja chemiczna TNT przez osadzanie związków węgla obejmowała transfer grafenu i napylenie próżniowe węgla wraz z oceną właściwości adsorpcyjnych powstałych układów. Modyfikacja grafenem TNT znacząco poprawiła właściwości przewodnictwa jonowego, jednak nie spowodowała większej reaktywności substancji redoks w pobliżu elektrody.

Modyfikacja TNT węglem o różnej grubości napylonej warstwy pokazała, że transfer węgla powoduje podwyższenie wartości potencjału stacjonarnego oraz stabilizację jego zmiany w czasie, co może świadczyć o zwiększeniu odporności korozyjnej kompozytu TNT/C. Stwierdzono liniową zależność wartości potencjału od wysokości napylonej warstwy węgla. Transfer węgla do TNT spowodował wzrost wartości OCP, spadek impedancji i wzrost kąta fazowego oraz zablokowanie adsorpcji jonów z roztworu dializacyjnego.

Ocena stabilności mechanicznej polegała na wytworzeniu na powierzchni śrub transpedikularnych warstw tlenkowych - zwartej (wysokość 100 nm) i nanorurkowej (średnica nanorurek 35 lub 50 nm, zależnie od fazy, o wysokości 1500 nm), a następnie ocenie zniszczeń obu warstw ex vivo po uprzedniej implantacji śrub do organizmu zwierzęcego. Badania ujawniły uszkodzenie warstwy tlenkowej zwartej, a w przypadku warstwy nanorurkowej - mniej istotne zniszczenia powierzchniowe. Proces implantacji spowodował niewielkie obniżenie wartości potencjału korozyjnego wywołane mikrouszkodzeniami warstw, ale także lepszą stabilność warstwy nanorurek i mniejszą jej degradację podczas procesu implantacji, w porównaniu z warstwą zwartą.

Stabilność chemiczna została określona dla TNT z zaimplementowanymi nanocząstkami metali. Dowiedziono, że AgNPS i AuNPS osadzone na powierzchni TNT przy użyciu metody redukcji elektrochemicznej nie są stabilne podczas procedury płukania. Obserwowano szybki wzrost stężenia srebra/złota w popłuczynach po 12 godzinach oraz całkowite uwolnienie metali z TNT po upływie 48 godzin.

Właściwości antybakteryjne były ostatnim badanym problemem naukowym. Podjęto próbę oceny właściwości przeciwdrobnoustrojowych kompozytów AgNPs/TNT i AuNPs/TNT z uwzględnieniem wpływu modyfikacji cieplnej.

AgNPs osadzone na powierzchni TNT zarówno przed, jak i po obróbce cieplnej polepszają właściwości antybakteryjne wobec bakterii z grupy Gramm (+) oraz Gramm (-). Wykazano odmienny mechanizm tworzenia biofilmu względem bakterii Gramm (+), tj. *S. epidermidis* oraz *S. mutans*, i bakterii Gram (-), tj. *Ps. aeruginosa*. Udowodniono, że błona komórkowa bakterii ma ładunek ujemny oddziałując elektrostatycznie z ujemnie naładowanymi AgNPs. W przypadku nanozłota obserwowano efektywną redukcję bakterii *S. epidermidis*, natomiast większą przeżywalność w przypadku *S. mutans*, a w przypadku *Ps. aeruginosa* – w ogóle brak efektu antybakteryjnego dla tego nanometalu.

Podsumowując swoje dzieło autorka monografii wykazała, że istnieje możliwość opracowania wielofunkcyjnych macierzy nanorurek ditlenku tytanu, które jednocześnie charakteryzują się bardzo dobrymi właściwościami adsorpcyjnymi, stabilnością chemiczną, dobrym przewodnictwem jonowym i elektrycznym, a z drugiej strony wykazują właściwości antybakteryjne względem bakterii będących przyczyną zakażeń poimplantacyjnych.

Oceniając znaczenie i istotność dla rozwoju inżynierii biomedycznej całego zbioru przedstawionych sześciu artykułów i monoautorskiej monografii naukowej stwierdzam, że stanowią one zbiór tematycznie podobnych publikacji w czasopismach i wydawnictwie ujętych w wykazie ministerialnym, reprezentują innowacyjne wyniki i wysoki poziom naukowy udowodniony poprzez fakt publikacji w renomowanych czasopismach i monografii po uzyskaniu pozytywnych recenzji. Do najważniejszych osiągnięć przedstawionego cyklu opisującego zmiany właściwości powierzchni tytanu i jego stopu, uzyskiwane w wyniku zmian parametrów wytwarzania TNT, parametrów obróbki cieplnej i nanoszenia nanocząstek srebra lub złota należy zaliczyć: (1) wykazanie wpływu rodzaju roztworu (organiczny lub nieorganiczny) na strukturę warstwy TNT, która determinuje powierzchnię elektrochemicznie aktywną, ładunek powierzchniowy, rezystancję, powinowactwo kationowe i oddziaływania elektrostatyczne; (2) określenie wpływu atmosfery wyżarzania na zwilżalność TNT, a tym samym na właściwości adsorpcyjne oraz ładunek powierzchniowy; (3) udowodnienie istnienia złożonego i niejednoznacznego wpływu modyfikacji cieplnej, w tym środowiska i temperatury wyżarzania, na przewodnictwo elektryczne podłoża, zwilżalność, właściwości adsorpcyjne TNT, skuteczność usuwania jonów fluorkowych, właściwości elektrokinetyczne oraz temperaturę degradacji TNT; (4) wykazanie, że najbardziej korzystne właściwości adsorpcyjne posiada warstwa TNT o średnicy 50 nm i wysokości 1000 nm, wyżarzona w atmosferze argonu w temperaturze 450-550°C przez dwie godziny przy szybkości zmian temperatury w trakcie nagrzewania lub chłodzenia 6°C/min, która charakteryzuje się zwilżalnością na granicy hydrofilowości/hydrofobowości, dodatnim ładunkiem powierzchniowym, wysoką przewodnością elektryczną i jonową, wreszcie większą zawartością anatazu ułatwiającego adsorpcję biocząsteczek; (5) opracowanie skutecznej metody transferu grafenu na powierzchnię TNT z zachowaniem ciągłości jego struktury i zamknięciem światła nanorurek, co doprowadziło do zmniejszenia hydrofilowości, zmiany ładunku powierzchniowego oraz poprawy przewodnictwa elektrycznego; (6) wykazanie, że węgiel napylany próżniowo na powierzchnię TNT wpływa na właściwości adsorpcyjne nanokompozytu poprzez zwiększenie wartości ładunku powierzchniowego, wzrost rezystancji i spadek zwilżalności; (7) wykazanie celowości, mechanizmu i skuteczności modyfikacji TNT nanocząstkami metali, zwłaszcza zaś udowodnienie, że AgNPs/TNT charakteryzują się wyższą rezystancją i niższą impedancją, co ważne w konstrukcji biosensorów, zaś AuNPs/TNT posiadają bardziej dodatni potencjał obwodu otwartego i stabilność redoks, co jest korzystne dla unieruchomienia białka/leku; (8) stwierdzenie, że powierzchnie AgNPs/TNT charakteryzują się dobrymi właściwościami antybakteryjnymi wobec bakterii z grup Gramm (+) i Gramm (-), przy czym obróbka cieplna ma pozytywny wpływ na efektywność antybakteryjną; (9) wykazanie w badaniach ex vivo, że warstwy TNT ulegają degradacji w trakcie procesu implantacji śrub w stopniu znacznie mniejszym od zwartych warstw tlenkowych; (10) opracowanie dwóch innowacyjnych metod separacji TNT i powierzchni Ti poprzez połączenie technik chemicznej i mechanicznej. Otrzymane wyniki mogę potraktować z pełnym przekonaniem jako udowodnienie wpływu modyfikacji wielofunkcyjnych warstw nanorurek ditlenku tytanu na ich biozgodność, zgodnie z propozycją habilitantki. Na wyróżnienie zasługuje zwłaszcza interdyscyplinarność badań (inżynieria biomedyczna i inżynieria materiałowa w dziedzinie nauk inżynieryjno-technicznych, chemia fizyczna w dziedzinie nauk chemicznych, nauki o życiu w dziedzinie nauk medycznych), wielowątkowość, imponująca liczba

badanych zmiennych wejściowych i wejściowych, głęboki i trafny opis procesów, determinant, mechanizmów i zjawisk, wreszcie realistyczny i trafny w mojej ocenie plan dalszych eksperymentów.

Konkludując uważam, że przedstawione osiągnięcie naukowe zatytułowane ***Wpływ modyfikacji wielofunkcyjnych warstw nanorurek ditlenku tytanu na biozgodność*** może zostać uznane za spełniające kryterium dla uzyskania stopnia doktora habilitowanego, opisane w odnośnej Ustawie, art. 219, punkt 2a.

Ocena aktywności naukowej

Habilitantka zajmuje się od czasu studiów niemal wyłącznie badaniami nanorurek tytanu. Już w pracy magisterskiej oceniała możliwość zastosowania TNT w roli podłoża impedancyjnego biosensora do oznaczania interleukiny-8. W swoich pracach porównała ona efektywność immobilizacji białek i leków metodą spektrofotometryczną, w zależności od metody unieruchomienia przeciwciał – zanurzeniowej lub nakropienia. Badania te potwierdziły możliwość trwałej adsorpcji fizycznej przeciwciał IL-8 na powierzchni TNT, a ich kontynuacja zmierzająca do opracowania biosensora impedancyjnego i amperometrycznego do oznaczania wybranych cytokin stały się tematem jej rozprawy doktorskiej. Celem badań w ramach pracy doktorskiej było opracowanie nowych elektrochemicznych biosensorów do oznaczania interleukiny-6 (IL-6), interleukiny-8 (IL-8) oraz czynnika martwicy nowotworów alfa (TNF-α). Nowością wytworzonych biosensorów było wykorzystanie TNT w charakterze platform biosensorów oraz przeciwciał IL-6, IL-8 i TNFα użytych jako elementy biologiczne czujników. Funkcjonalizacja polegała na unieruchamianiu przeciwciał IL-6, IL-8 i TNFα skoniugowanych z peroksydazą chrzanową. Przeciwciała zastosowane jako elementy biologiczne umożliwiły oznaczenie cytokin z czułością 5 pg/ml. Habilitantka opracowała model matematyczny określający wpływ parametrów anodowania (potencjał anodowania, czas anodowania, zawartość wody w elektrolicie) na parametry morfologiczne TNT (średnica i wysokość), który pozwolił zwłaszcza na określenie korelacji między potencjałem anodowania i średnicą nanorurek, czasem anodowania i wysokością nanorurek, wreszcie między zawartością wody w elektrolicie i wysokością nanorurek.

Po uzyskaniu stopnia doktora obszar zainteresowań badawczych habilitantki był nadal związany był z nanobiomateriałami. O ile jednak wcześniejsze prace skupiały się bardziej na opracowaniu czujników elektrochemicznych na bazie nanorurek tlenku tytanu, o tyle projekty i badania podejmowane w ostatnich latach zmierzały do określenia mechanizmów oddziaływań między substancjami biologicznymi i TNT oraz możliwości selektywnej adsorpcji białek i leków po modyfikacji powierzchni TNT węglem pierwiastkowym lub nanocząstkami srebra i złota.

Dorobek publikacyjny habilitantki obejmuje (bez sześciu artykułów i monografii składających się na istotne osiągnięcie naukowe) m.in. rozdziały w sześciu monografiach, w tym pięciu po uzyskaniu stopnia doktora (cztery w j. angielskim, publikowane nakładem wydawnictwa Springer). Habilitantka dwukrotnie jest pierwszym autorem i dwukrotnie drugim w tych ostatnich. Ponadto była dwukrotnie członkiem redakcji naukowych monografii.

Kandydatka ma w swoim dorobku 19 artykułów (spoza istotnego osiągnięcia naukowego), z tego 14 po uzyskaniu stopnia doktora (dla wszystkich publikacji łącznie to ok. pięć publikacji na każde dwa lata). Artykuły z tego ostatniego okresu ukazały się w czasopismach takich, jak ACS Biomaterials Science and Engineering (IF 4,152), Materials (3,0623), Urolithiasis (2,518), Journal of Oral Microbiology (3,939), Biosensors (3,57), Nanomaterials (4,034), Computer Methods in Biomechanics and Biomedical Engineering (1,61), AIP Conference Proceedings (0,40), Acta of Bioengineering and Biomechanics (1,12) oraz dwa artykuły - w czasopiśmie bez współczynnika wpływu. Habilitantka w pięciu artykułach jest pierwszym autorem, w sześciu zaś autorem drugim. Średnia liczba współautorów przypadająca na każdy artykuł z tej listy to 49/14, w jednym przypadku jest to publikacja monoautorska. Przed uzyskaniem stopnia doktora kandydatka była współautorem pięciu publikacji.

Habilitantka 11-krotnie występowała na konferencjach krajowych i 10-krotnie na międzynarodowych, w tym w Wiedniu i Londynie. Wygłaszała trzy wykłady na zaproszenie na konferencjach w Polsce.

Kandydatka wymienia jedno osiągnięcie w formie udzielonego patentu krajowego: *Sposób oznaczania cytokin IL-6, IL-8 i TNF alfa w płynie fizjologicznym*, E. Krasicka-Cydzik, K. Arkusz, nr 232675, data zgłoszenia 03-04-2015, data udzielenia 15-03-2019.

Habilitantka brała udział w wielu projektach badawczych jako wykonawca, spośród których warto wymienić następujące: główny wykonawca w projekcie *„Wykorzystanie technologii UV-C w celu redukcji transmisji wirusa SARS-CoV-2 i ograniczenia przenoszenia zakażeń w szpitalach"* Nr SZPITALE-JEDNOIMIENNE/57/2020 NCBiR w ramach przedsięwzięcia „Wsparcie szpitali jednoimiennych w walce z rozprzestrzenianiem się zakażenia wirusem SARS-CoV-2 oraz w leczeniu COVID-19" (od 2021 r.); wykonawca w projekcie nr DEC-2016/21/B/ST8/01972 NCN OPUS 11 *„Interakcja bioresorbowalnego materiału z tkanką w warunkach zmiennych odkształceń na przykładzie cewki moczowej"* (od 2021 r.); główny wykonawca w projekcie 2019/35/B/ST8/00552 NCN OPUS *„Modelowanie zagadnień hydrodynamiki tworzenia medium czynnego z nanocząsteczkami podczas obróbki ubytkowej w warunkach zminimalizowanego chłodzenia i smarowania"* (od 2021 r.); wykonawca w projekcie *„Laboratorium Inżynierii Badań Materiałowych"* 003/RID/2018/19 MNISW w ramach programu „Regionalna Inicjatywa Doskonałości" (od 2019 r.); kierownik projektu: 2019/03/X/ST5/01330 NCN MINIATURA *„Charakterystyka elektrochemiczna dwuściennych nanorurek tlenku tytanu (IV) dla potencjalnych zastosowań w implantologii"* (2019-2020); podwykonawca w projekcie DOBR-BIO4/022/13149/2013 NCBIR w ramach projektów w zakresie badań naukowych na rzecz obronności i bezpieczeństwa państwa *„Poprawa bezpieczeństwa i ochrona żołnierzy na misjach poprzez działanie w obszarach wojskowo-medycznym i technicznym"* (2015-2019); kierownik projektu 049/DIA/2012/41, Diamentowy Grant MNiSW *„Opracowanie elektrochemicznego biosensora do wykrywania wybranych cytokin na podłożu Ti/TiO_2"* (2012-2015); główny wykonawca w projekcie MNT ERANET *"Sensory na bazie Ti/nanostrukturalny TiO_2 do zastosowań medycznych"* (2011-2012).

Jest członkiem Sekcji Biomechaniki Komitetu Mechaniki Polskiej Akademii Nauk oraz wielu towarzystw naukowych: Polskiego Towarzystwa Biomechaniki (członek Zarządu - sekretarz), Polskiego Towarzystwa Inżynierii Biomedycznej, Stowarzyszenia Laureatów Diamentowego Grantu (wiceprezes 2014-2016), Bioelectrochemical Society i International Society of Bioelectrochemistry.

Dr Arkusz odbyła staż naukowy w r. 2009 na Wydziale Inżynierii Materiałowej i Metalurgii, Uniwersytet w Cambridge, Wielka Brytania, realizując projekt badawczy: *„Budowa biosensora III generacji do wykrywania komórek HIV"*.

Od 2021 r. jest członkiem rady naukowej (Topics Board) czasopisma „Coatings" MDPI (IF 2,436; MNiSW obecnie 100 pkt). Była recenzentem 22 artykułów, w przeważającej większości dla czasopism z listy JCR, jak Composites Part B: Engineering, International Journal of Nanomedicine, Catalysts, Molecules, Materials, Applied Sciences, Coatings, Computer Methods in Biomechanics and Biomedical Engineering, Urology Journal oraz Micro & Nano Letters.

Habilitantka wykazuje swój aktywny udział w programach międzynarodowych. W latach 2019-2023 bierze udział w szkoleniach realizowanych w ramach projektu POWR.03.05.00-00-Z014/18-00 *"Nowoczesne nauczanie oraz praktyczna współpraca z przedsiębiorcami- program rozwoju Uniwersytetu Zielonogórskiego"* NCBiR, finansowanego z Europejskiego Funduszu Rozwoju Regionalnego, Program Operacyjny: Wiedza Edukacja Rozwój, Oś Priorytetowa III: Szkolnictwo wyższe dla gospodarki i rozwoju, Działanie 3.5: Kompleksowe programy szkół wyższych. Wcześnie, w latach 2014-2015, była wydziałowym koordynatorem projektu *„Przygotowanie infrastruktury Uniwersytetu Zielonogórskiego pod potrzeby nowych kierunków kształcenia"*, współfinansowanego w ramach Funduszu Rozwoju Regionalnego. W 2020 r. była kierownikiem zadania *"Przeprowadzenie identyfikacji pierwiastków chemicznych uzyskanego materiału po rafinacji metalu - mikroanaliza EDS (powierzchniowa i objętościowa)"* realizowanego na zlecenie Eko Harpoon-Recycling w ramach projektu *"Opracowanie innowacyjnej technologii recyklingu metali ze złomu zużytego sprzętu elektronicznego"* dofinansowanego z Europejskiego Funduszu Rozwoju Regionalnego, Program Operacyjny Inteligentny Rozwój, działanie 1.1. Projekty B+R przedsiębiorstw.

Habilitantka aktywnie współpracuje z otoczeniem gospodarczym. Była kierownikiem pięciu prac zleconych: *"Analiza składu pierwiastkowego stopów aluminium"* (LUG Light Factory, Zielona Góra, 2019 i 2021); *"Ustalenie składu pierwiastkowego wyrobów ze stopu aluminium TINO i CRUISER"* (LUG Light Factory, Zielona Góra, 2019; *"Analiza mikroskopowa wyrobów b635 canvas from milan"* (Valmet Automotive, Żary, 2020); *"Ustalenie składu pierwiastkowego stopu lutowniczego"* (BOREL Produkcja Jacek Bordych, Zielona Góra, 2020); *"Analiza mikroskopowa próbek włókniny typu SUNLACE, wytworzonej na różnych typach zgrzeblarek dla mieszanki poliestry (80%) i wiskozy (20%)"* (Novita, Zielona Góra, 2020). Była autorem opinii o innowacyjności dla wniosku składanego w ramach

Programu 1.5.1. Rozwój sektora MŚP, finansowanego przez Regionalny Program Operacyjny – Lubuskie 2016.

Dane naukometryczne kandydatki to: indeks Hirscha 7 i liczba cytowań 92, zaś bez autocytowań 40 (Web of Science), sumaryczny współczynnik wpływu dla czasopism z jej publikacjami to 47, zaś liczba punktów MNiSW wynosi 1700.

Oceniając całokształt aktywności naukowej habilitantki po uzyskaniu stopnia doktora stwierdzam, że bez żadnych wątpliwości wnosi ona znaczny wkład w rozwój inżynierii biomedycznej. W szczególności za uznaniem aktywności naukowej za znaczącą przemawiają: liczba publikacji w czasopismach z wysokim współczynnikiem wpływu, aktywny udział w wielu konferencjach naukowych, uzyskany patent krajowy, udział w wielu projektach badawczych (w tym jako kierownik), członkostwo w licznych towarzystwach naukowych i komitecie naukowym, liczne recenzje artykułów dla czasopism z listy JCR, kierowanie badaniami na zlecenia firm przemysłowych, wreszcie wystarczające do wydania pozytywnej oceny wskaźniki naukometryczne. Stwierdzam w konkluzji, że habilitantka tym samym spełnia w mojej ocenie kryterium dla uzyskania stopnia doktora habilitowanego, opisane w odnośnej Ustawie, art. 219, punkt 2b.

Ocena współpracy z innymi instytucjami naukowymi

Habilitantka aktywnie współpracuje z trzema ośrodkami krajowymi.

Badania nad zastosowaniem TNT w biosensoryce wykonywane są we współpracy z prof. Pijanowską z Instytutu Biocybernetyki i Inżynierii Biomedycznej Polskiej Akademii Nauk, zapoczątkowanej w 2017 roku, której tematyka dotyczy elektrochemicznych sensorów do oznaczania białek szoku cieplnego i martwicy nowotworów. Publikacje w ramach tej współpracy omawiają właściwości elektrycznych nanorurek tlenku tytanu modyfikowanych nanocząstkami srebra. Innym efektem są omówione dalej dwa przewody doktorskie, w których habilitantka pełni rolę promotora pomocniczego.

Drugim krajowym partnerem jest Wojskowa Akademia Techniczna, z którą habilitantka jest powiązana przez wspólny udział w projekcie DOBR-BIO4/022/13149/2013 NCBIR "*Poprawa bezpieczeństwa i ochrona żołnierzy na misjach poprzez działanie w obszarach wojskowo-medycznym i technicznym*" (2015-2019, podwykonawca). Celem prowadzonych badań było określenie mechanizmu wieloodłamowych złamań miednicy oraz opracowanie absorberów energii do ochrony układu lędźwiowo-miedniczo-biodrowego. Przeprowadzając symulacje numeryczne autorskiego modelu miednicy pod wpływem wysokoenergetycznych obciążeń habilitantka uwzględniła wpływ wymuszenia oraz charakterystyki elementów tkankowych na rozkład urazów miednicy. Ponadto przeprowadzone badania pozwoliły na określenie typów urazów w zależności od kierunku i prędkości działającego impaktora, jak też na zaproponowanie mechanizmów rozdziału energii w układzie lędźwiowo-miedniczo-biodrowym pod wpływem sił działających w różnych kierunkach oraz zmian gęstości kości.

Ostatni znaczący partnerzy naukowi to wspólnie Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu oraz międzynarodowe towarzystwo U-Merge Association (Urology in Emerging Countries), we współpracy z którymi habilitantka prowadziła badania nad inkrustacją i drożnością cewników naczyniowych cewników urologicznych. Efektem badań było wykazanie, że oddalona część cewników naczyniowych jest miejscem najbardziej narażonym na niedrożność i infekcję, co może być spowodowane brakiem kontaktu z antykoagulantem. Dzięki próbom wytrzymałościowym wykazano zależność pomiędzy czasem implantacji i właściwościami mechanicznymi badanych cewników.

Współpraca z jednostkami naukowymi krajowymi (a także międzynarodowym stowarzyszeniem medycznym) jest niewątpliwa, o czym świadczą wspólne badania naukowe, wspólne publikacje, wspólny udział w projektach badawczych. Partnerzy należą do czołówki polskich jednostek naukowych, bowiem są to Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, Instytut Biocybernetyki Inżynierii Biomedycznej PAN oraz Wojskowa Akademia Techniczna. Stwierdzam więc, że habilitantka tym samym spełnia w mojej ocenie kryterium dla uzyskania stopnia doktora habilitowanego, opisane w odnośnej Ustawie, art. 219, punkt 3.

Informacja o osiągnięciach dydaktycznych, organizacyjnych i popularyzujących naukę

W ramach działalności dydaktycznej opracowała autorskie cykle wykładów i laboratoriów z szesnastu przedmiotów na kierunkach inżynieria biomedyczna oraz mechanika i budowa maszyn, dwóch przedmiotów na kierunku lekarskim oraz czterech przedmiotów realizowanych w ramach programu ERASMUS. Opiekun 17 prac dyplomowych (w tym 5 prac magisterskich oraz 12 inżynierskich) na kierunkach inżynieria biomedyczna oraz mechanika i budowa maszyn. Recenzent 15 prac dyplomowych. Co jednak szczególnie istotne, habilitantka sprawuje rolę promotora pomocniczego w dwóch pracach doktorskich: *„Technologia wytwarzania kompozytowych czujników elektrochemicznych z nanocząstek srebra i nanorurek ditlenku tytanu"* (mgr inż. Marta Nycz) oraz *„Technologia wytwarzania nanorurek ditlenku tytanu modyfikowanego nanocząsteczkami złota jako podłoża czujników elektrochemicznych"* (mgr inż. Ewa Paradowska).

W latach 2014-2015 była koordynatorem projektu dydaktycznego *„Przygotowanie infrastruktury Uniwersytetu Zielonogórskiego pod potrzeby nowych kierunków kształcenia"*, co podano wcześniej. Warto jednak podkreślić, że w ramach projektu na Uniwersytecie Zielonogórskim powstało nowe Laboratorium prototypowania wyrobów medycznych oraz rozbudowano Laboratorium nanobiomateriałów i nanotechnologii. Zakupiono szereg unikalnych urządzeń (elektromechaniczna maszyna wytrzymałościowa, trójwymiarowy optyczny system pomiarowy, drukarka 3D, obrabiarki CNC, cytometr przepływowy, napylarka, autoklaw i inkubatory).

Działalność organizacyjna habilitantki na terenie uczelni to wspomniane wcześniej kierowanie Katedrą, sprawowanie funkcji opiekuna kierunku inżynieria biomedyczna (2015-2019), członka Wydziałowej Komisji ds. Jakości Kształcenia (2015-2019), opiekuna Koła Naukowego Biomed UZ (od 2014 r.). Jest członkiem Rady Doskonałości Naukowej w dyscyplinie inżynieria mechaniczna Uniwersytetu Zielonogórskiego, w ramach której bierze udział w Komisji Ewaluacji.

Habilitantka była zaangażowana także w prace organizacyjne poza uczelnią: udział w komitecie organizacyjnym XXI Ogólnopolskiej Konferencja Biocybernetyki i Inżynierii Biomedycznej (Zielona Góra, 2019), przewodniczenie komitetowi organizacyjnemu Międzynarodowej Konferencji Polskiego Towarzystwa Biomechaniki, BIOMECHANICS 2018 (Zielona Góra), współorganizatorka III Konferencji Laureatów Diamentowego Grantu, (Rzeszów, 2015), przewodnicząca Komitetu Organizacyjnego (od I do VI) Seminariów Inżynierii Biomedycznej (Zielona Góra, 2008-2019).

Wniosek końcowy

Biorąc pod uwagę przedstawione przez habilitantkę dokumenty, w tym wniosek o nadanie stopnia doktora habilitowanego, zaświadczenie o uzyskaniu stopnia doktora nauk technicznych, autoreferat, kopie publikacji i monografii wchodzące w skład istotnego osiągnięcia naukowego oraz oświadczenia współautorów artykułów, po ich dogłębnej weryfikacji i merytorycznej ocenie przedstawione wcześniej w niniejszej recenzji wyrażam opinię, że ***dr inż. Katarzyna Arkusz całkowicie spełnia wszystkie ustawowe wymagania stawiane kandydatom do stopnia doktora habilitowanego***. W szczególności przedstawiony cykl publikacji i monografia łącznie stanowią istotne osiągnięcie naukowe; jej dorobek jest znaczący dla rozwoju inżynierii biomedycznej; habilitantka wykazuje się niepodważalną współpracą z krajowymi jednostkami badawczymi.

Konkludując oceniam pozytywnie i popieram wniosek dr inż. Katarzyny Arkusz o nadanie jej stopnia doktora habilitowanego w dyscyplinie naukowej inżynieria biomedyczna i wnoszę o jego dalsze procedowanie.

Podpisał
Andrzej Zieliński
(podpis odręczny)

Gdańsk, 27.12.2021 r.