



Politechnika Łódzka
Instytut Chemii Ogólnej i Ekologicznej

prof. dr hab. inż. Małgorzata Iwona Szykowska

RECENZJA

rozprawy doktorskiej mgr Magdaleny Golasik zatytułowanej: **„Badanie toksykokinetyki tytanu oraz obrazowanie jego wewnątrztkankowej dystrybucji”** wykonanej w Zakładzie Chemii Analitycznej na Wydziale Chemii Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie. Promotorem pracy doktorskiej jest prof. dr hab. n. med. Wojciech Piekoszewski, promotorem pomocniczym dr Małgorzata Herman. Recenzja została opracowana na zlecenie Dziekana Wydziału Chemii Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie.

WSTĘP

Tematyka opiniowanej rozprawy doktorskiej dotyczy bardzo aktualnego zagadnienia związanego z problemem oddziaływania tytanu w postaci jonowej na organizm oraz podejmuje opracowanie profilu toksykokinetycznego tego metalu. Z licznych doniesień literaturowych wynika, że badania nad oddziaływaniem tytanu i jego stopów od wielu lat są prowadzone w wielu ośrodkach naukowych, ale w dalszym ciągu temat ten jest aktualny, szczególnie w obszarze rozpoznawania oddziaływań jonów tytanu z organizmem żywym. Metal ten i jego stopy uważane były jako inertne dla organizmu i stąd ogromne zainteresowanie ich zastosowaniem do wytwarzania różnego rodzaju implantów. Jednakże, mimo wysokiej odporności korozyjnej tytanu i jego stopów, nie wykazuje on pełnej tolerancji biologicznej. Powodem tego jest fakt, iż po wprowadzeniu do organizmu, w środowisku biologicznym ulega on korozji i indukuje odpowiedź biologiczną ze strony ustroju. W chwili obecnej szacuje się, że 8-15% populacji źle znosi obecność elementów wykonanych z tytanu i jego stopów, a głównym powodem są jony tytanu przechodzące do organizmu. Istnieje więc konieczność prowadzenia badań w tym zakresie i tematyka pracy jest jak najbardziej uzasadniona i interesująca. Zagadnienia poruszone w dysertacji są ważną domeną naukową Zespołu Badawczego prof. Wojciecha Piekoszewskiego.

STRUKTURA ORAZ TREŚĆ ROZPRAWY DOKTORSKIEJ

Recenzowana praca mgr Magdaleny Golasik ma formę monotematycznego zbioru 3. artykułów naukowych opublikowanych w następujących czasopismach: *Journal of Analytical Atomic Spectrometry* (IF=3,379), *Toxicology Letters* (IF=3,522), *Biometals* (IF=2,134) oraz 1. przyjętego do druku w *Metallomics* (IF=3,540). Sumaryczny Impact Factor publikacji wynosi 12,575. Udział Doktorantki w opracowaniu planu badań oraz eksperymentach, pozyskaniu funduszy na badania, opracowaniu i interpretacji wyników oraz przygotowaniu ww. artykułów był dominujący, we wszystkich jest pierwszym autorem, a udział taki potwierdzają oświadczenia współautorów publikacji.

Autorka w 10 rozdziałowej rozprawie zawarła również: streszczenie w języku polskim i angielskim, objaśnienia skrótów, spis tabel i rysunków, wprowadzenie, cel i zakres prowadzonych badań, omówienie badań i wyników przedstawionych w ww. publikacjach, podsumowanie, wykaz 181 cytowanych odnośników literaturowych, dorobek naukowy oraz załączniki przedstawiające oświadczenia współautorów publikacji określające ich indywidualny wkład w powstanie wspólnych artykułów.

Należy podkreślić, że wszystkie części opiniowanej dysertacji doktorskiej są przygotowane bardzo starannie, zarówno pod względem językowym, jak i graficznym.

We wprowadzeniu Autorka omówiła m.in. występowanie tytanu w naturze oraz organizmach żywych, wykorzystanie tytanu w różnych dziedzinach życia ze szczególnym podkreśleniem obecności tytanu i jego związków w produktach spożywczych, farmaceutycznych, kosmetykach i środkach higieny osobistej, odzieży i tekstyliach oraz medycynie. Przedstawiła tematykę związaną z problemem biodegradacji implantów tytanowych omawiając istotne czynniki oraz dwa rodzaje tego zjawiska tzn. biodegradację poprzez korozję (galwaniczną, wżerową, szczelinową, cierną, międzykrystaliczną, mikrobiologiczną) oraz biodegradację poprzez zużycie (adhezyjne, ściernie, zmęczeniowe, poprzez utlenianie). Ta część pracy jest spójna i stanowi odpowiednie tło dla zagadnień omawianych w dalszych rozdziałach dysertacji.

Rozdziały 3-6 zawierają odpowiednio opis wykonanych badań oraz wynikających z nich wniosków przedstawionych w publikacjach będących podstawą doktoratu. Publikacje te dotyczą:

1. Opracowania metody oznaczania tytanu z zastosowaniem techniki GFAAS;
2. Badania toksykokinetyki tytanu w postaci jonowej na modelu zwierzęcym;
3. Obrazowania dystrybucji tytanu w postaci jonowej w organach na modelu zwierzęcym;
4. Mechanizmów działania tytanu w postaci jonowej na organizm – przegląd badań *in vitro* oraz *in vivo*.

Cel badań został poprawnie sformułowany. Zamierzeniem rozprawy była ocena zachowania tytanu w postaci jonowej w organizmie w oparciu o model zwierzęcy na podstawie jego czasowej oraz przestrzennej dystrybucji w surowicy oraz wybranych nadrządach (głównie

w wątrobie, nerkach, śledzionie). Dodatkowym celem było sprawdzenie czy ksenobiotyki migruje wewnątrz ww. organów. Przeprowadzono również analizę próbek tkanek miękkich pobranych od pacjentów podczas operacji wszczepiania tytanowego implantu przykręgosłupowego oraz w trakcie kolejnych reoperacji.

Pomiary wykonano za pomocą dwóch technik – atomowej spektrometrii absorpcyjnej z atomizacją w piecu grafitowym (GFAAS) oraz synchrononowej rentgenowskiej mikroanalizy fluorescencyjnej (μ -SRXRF). Uważam, że badania zostały poprawnie zaplanowane i wykonane, a realizacja tak szerokiego i ambitnego celu wymagała ogromnego wkładu pracy doktorantki.

OCENA MERYTORYCZNEJ STRONY ROZPRAWY DOKTORSKIEJ

Oceniając merytorycznie wyniki i dyskusję rozprawy za najbardziej wartościowe w przedstawionej pracy uznaję:

- Opracowanie, zoptymalizowanie i zwalidowanie procedury analitycznej oznaczania tytanu w materiale biologicznym z wykorzystaniem techniki GFAAS, która z powodzeniem może być stosowana w badaniach klinicznych i toksykologicznych;
- Uzyskanie danych toksykokinetycznych dla tytanu w postaci jonów z wykorzystaniem modelu zwierzęcego, które przybliżyły sposób jego wchłaniania, dystrybucji oraz eliminacji z organizmu;
- Wykazanie, że nerki są docelowym organem kumulacji jonowej formy tytanu;
- Stwierdzenie, w jakich częściach anatomicznych badanych narządów gromadzi się tytan w postaci jonowej oraz zaobserwowanie jego migracji w czasie w nerkach i w wątrobie;
- Stwierdzenie braku znaczącego wpływu tytanu na homeostazę wybranych pierwiastków (wapnia, żelaza, miedzi, cynku, potasu), za wyjątkiem wapnia w wątrobie i w niewielkim stopniu w śledzionie;
- Stwierdzenie mniejszej toksyczności tytanu w postaci jonowej w porównaniu do nanocząstek TiO_2 ;
- Przeprowadzenie szerokiego przeglądu literaturowego dotyczącego toksykokinetycznej charakterystyki tytanu w formie jonowej na bazie artykułów z ostatnich 10 lat, uwzględniających badania prowadzone w warunkach *in vitro* oraz *in vivo* na zwierzętach laboratoryjnych, jak również badania kliniczne pacjentów z różnego rodzaju implantami.

UWAGI

Rozprawę mgr Magdaleny Golasik traktuję jako bardzo dobrą i jest to podsumowanie rzetelnej pracy badawczej. Jednakże, Doktorantka nie ustrzegła się przed pewnymi nieścisłościami. Wśród nich można wymienić:

- str. 31. – Trudno zgodzić się ze stwierdzeniami dotyczącymi małego współczynnika tarcia tytanu i jego stopów. W obszarze badań właściwości mechanicznych, w tym trybologicznych, tytan i jego stopy kwalifikowane są do grupy o wysokim współczynniku tarcia, a produkty powstające stanowią zagrożenie i stąd konieczność stosowania powłok zwiększających odporność na ścieranie, ale także zabezpieczających przed przedostawaniem się jonów tytanu do organizmu. Warstwy pokrywające powierzchnię implantów wykonanych z czystego tytanu (rzadko) i stopów tytanu tworzą barierę zabezpieczającą organizm przed wspomnianym zjawiskiem.
- str. 29 – Brak w tekście polskiej nazwy modelu MACC (jest tylko w zestawieniu skrótów).
- str. 28, 32 – Niewłaściwe użycie określenia stop CP Ti lub stop czystego tytanu. CP Ti oznacza komercyjnie czysty tytan (tak też podano w zestawieniu skrótów), który może występować na rynku o różnym stopniu czystości – jednakże, jest to zawsze czysty tytan. Nie można mówić w tym wypadku o stopie tytanu. Stop, jako nazwa, przypisany jest do materiału, w którym przewiduje się obecność różnych pierwiastków, aby uzyskać modyfikacje materiału i osiągnąć pożądane właściwości. Używanie stwierdzenia stop czystego tytanu jest błędne. Mamy albo stopy tytanu, albo czysty tytan o różnym stopniu czystości.
- Wydaje się niepotrzebnym przenoszenie zasad pisowni z języka angielskiego i wyróżnianie odniesień do rysunków w tekście pracy, wyrażonych skrótem „rys.”, pisanych z dużej litery.

Powyższe uwagi czy sugestie zawarte w recenzji mają charakter dyskusyjny i nie pomniejszają wysokiej wartości merytorycznej recenzowanej pracy.

PODSUMOWANIE RECENZJI

Oceniając pracę doktorską mgr Magdaleny Golasik stwierdzam, że dotyczy ona wysoce aktualnej tematyki, zarówno pod względem merytorycznym, poznawczym, jak i praktycznym oraz wnosi elementy nowości w zakresie omawianej tematyki. Praca spełnia warunki określone w art. 13 ustawy z dnia 14 marca 2003 roku o stopniach naukowych i tytule naukowym (Dz. U. z 2003 r., nr 65 poz. 595 wraz z późniejszymi zmianami).

Doktorantka posiada bardzo duży dorobek publikacyjny. Jest współautorką 13. artykułów z tzw. listy filadelfijskiej o łącznym IF = 34,53, 5. publikacji spoza listy oraz 16. wystąpień konferencyjnych o zasięgu krajowym i międzynarodowym.

Na podkreślenie zasługuje udział mgr Magdaleny Golasik w 5. projektach badawczych, wśród których w 3. była kierownikiem (Preludium NCN, projekt finansowany przez Fundusz

Rozwoju Specjalności Naukowych, projekt finansowany z programu Unii Europejskiej „The CALIPSO Transnational Access Program”).

WNIOSEK KOŃCOWY

Wyrażam przekonanie, że recenzowana rozprawa doktorska mgr Magdaleny Golasik zatytułowana „**Badanie toksykokinetyki tytanu oraz obrazowanie jego wewnątrztkankowej dystrybucji**” spełnia całkowicie wymogi stawiane pracom doktorskim i wnoszę o dopuszczenie do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Jednocześnie stawiam wniosek o wyróżnienie opiniowanej pracy doktorskiej.

Łódź, dn. 04 styczeń 2017 r.

A handwritten signature in blue ink, appearing to read 'Grynberg', is positioned to the right of the date. The signature is fluid and cursive.