

Sosnowiec, dnia 5.12.2024

**Prof. dr hab. n. med. Tomasz Bielecki**  
**Oddział Kliniczny Ortopedii**  
**Wydziału Nauk Medycznych w Zabrze**  
**Śląskiego Uniwersytetu Medycznego**

**Recenzja rozprawy doktorskiej mgr inż. Ady Orłowskiej**  
**pt. „Funkcjonalizacja powierzchni wysokoporowatego implantu**  
**międzykręgowego wytworzonego metodą przyrostową”**

Do prawidłowego i wydajnego przebiegu procesu regeneracji tkanki kostnej niezbędne są trzy składowe tzw. triada Lyncha. Pierwszym elementem jest rusztowanie lub nośnik, którym może być materiał kostny pochodzenia autogenego lub obcego, syntetyczny biomateriał zarówno resorbowalny, jak i nie resorbowalny oraz żel. Drugą składową stanowią cząsteczki sygnałowe procesu gojenia. Przykładem takich cząsteczek są białka morfogenetyczne kości – BMPs (Bone Morphogenetic Proteins), adhezyny, hormony, witaminy oraz zlokalizowane w dużych ilościach w ziarnistościach trombocytów czynniki wzrostu. Trzecim czynnikiem dopełniającym triadę Lyncha są komórki, na które oddziałują czynniki wzrostu; są nimi komórki niezróżnicowane – macierzyste (ang. stem cells), komórki częściowo zdeterminowane np.: preosteoblasty, fibroblasty, chondroblasty oraz komórki zróżnicowane, takie jak fibrocyty i osteocyty.

Materiał, który ma pełnić funkcję nośnika i/lub rusztowania, dla poprawy przebiegu procesów gojenia powinien posiadać właściwości osteokondukcyjne, tzn. mieć strukturę zbliżoną do kości autogennej gąbczastej, co jest złotym standardem w ortopedii i traumatologii narządu ruchu.

W schorzeniach kręgosłupa, zarówno urazowych jak i powstałych na tle choroby zwyrodnieniowej, z powodzeniem stosuje się implanty, mające zastąpić zmienione chorobowo tkanki, dlatego uważam, że temat pracy badawczej podjęty przez Doktorantkę jest bardzo ciekawy, aktualny, ważny, oryginalny oraz co najważniejsze w pełni uzasadniony.

Praca doktorska obejmuje 122 stron starannie opracowanego maszynopisu. Zawiera ona 47. stronicowe wprowadzenie z przeglądem literatury, 1. stronicowy opis celów pracy, 17. stron tekstu dotyczącego materiału i metod badawczych, 26. stronicowe wyniki oraz dyskusję wraz z wnioskami. Praca doktorska jest wydana w wyjątkowo estetycznej formie, a wyniki badań są ilustrowane czytelnymi rycinami i tabelami. W pracy zamieszczono również 1. stronicowe streszczenie w języku polskim oraz piśmiennictwo. Z formalnego punktu widzenia rozprawa ta spełnia kryteria pracy naukowej na stopień doktora.

Podjęta w pracy problematyka stanowi uzupełnienie aktualnego stanu wiedzy i weryfikacji doświadczalnej w obszarze badań nad wytworzeniem wysokoporowatego implantu posiadającego powierzchnię wspomagającą procesy wgajania tkanek i została przedstawiona w sposób chronologiczny.

We wstępie Doktorantka opisała budowę anatomiczną kręgosłupa oraz procesy gojenia, a także patogenезę jednostki chorobowej tj. choroby zwyrodnieniowej kręgosłupa. Następnie szeroko przedstawiła rodzaje implantów, w tym wytwarzanych w technice 3D. W dalszej części wstępu w sposób obszerny przedstawiła współczesne materiały biodegradowalne i nie biodegradowalne, które mają zastosowanie w leczeniu operacyjnym kręgosłupa.

Celem pracy Doktorantki było opracowanie hybrydowej metody modyfikacji powierzchni wysokoporowatego implantu międzykręgowego, który pozwoli na poprawę jego funkcjonalności poprzez wytworzenie warstwy barierowej o korzystnych właściwościach fizycznych i chemicznych umożliwiających ograniczenie przenikania jonów metali do środowiska, stymulujących proliferację i aktywność metaboliczną komórek oraz odpowiednie warunki osteointegracji.

W kolejnym rozdziale tj. materiał i metodyka badania mgr inż. Ada Orłowska opisała proces opracowania implantu oraz jego wytworzenia, a także metody analityczne.

W kolejnym rozdziale Doktorantka przedstawiła uzyskane w swoich badaniach wyniki.

W szczegółowej analizie pojedynczych porów wykazała nieznaczne spłaszczenie sferycznych makroporów i mimo zamodelowania średnicy 600  $\mu\text{m}$ , uzyskała średnice między 400 a 600  $\mu\text{m}$ . Badane próbki wykazywały prawidłową zależność naprężenia i nie przekraczały wartości granicznych. Doktorantka wykazała, iż plazmowe utlenianie elektrolityczne spowodowało zmianę morfologii powierzchni poprzez wytworzenie na niej licznych mikroporów, a także wytworzenie warstwy tlenkowej na powierzchni implantów.

Mgr inż. Ada Orłowska w swoich badaniach wykazała znaczące ograniczenie ilości jonów uwalnianych do środowiska.

W dyskusji doktorantka porównuje uzyskane w badaniach wyniki z innymi autorami. Należy zwrócić uwagę, iż uzyskane znaczne zmniejszenie średnicy makroporów z planowanych 600 do średnio  $500 \pm 100$   $\mu\text{m}$  nie hamuje osteointegracji implantu, a w opinii wielu badaczy, z czym się zgadzam, wręcz wartości poniżej 500  $\mu\text{m}$  są optymalne dla procesu wgajania tkanki kostnej. Chciałbym również nadmienić, iż mikropory odgrywają znaczną rolę w procesach przepływu jonów i stymulują procesy gojenia, więc plazmowe utlenianie elektrolityczne dodatkowo może wspomagać proces osteointegracji.

Na podstawie uzyskanych wyników Doktorantka wysunęła 7 wniosków:

1. Zaprojektowane wysokoporowate implanty wytworzone w technologii SLM zTi6Al4V charakteryzują się otwartą strukturą, wysoką porowatością oraz rozwiniętą topografią powierzchni wynikającą z obecności nie w pełni przetopionego proszku na całej powierzchni implantu.
2. Warstwa powierzchniowa wytworzona w procesie utleniania anodowego nie wpływa na topografię powierzchni. Wytworzona warstwa tlenkowa charakteryzuje się wysoką gładkością oraz hydrofilowością.
3. Plazmowe utlenianie elektrolityczne wysokoporowatych implantów pozwala na wytworzenie hierarchicznej struktury powierzchni, wbudowanie w wytworzoną warstwę wierzchnią P i Ca, poprawę zwilżalności powierzchni.
4. Zastosowane modyfikacje elektrochemiczne ograniczają ilość jonów metali przenikających do środowiska. Zastosowanie hybrydowej modyfikacji elektrochemicznej z powłoką polimerową zapobiegło wydzielaniu jonów metali w pierwszych tygodniach ekspozycji na symulowane środowisko tkankowe.

5. Powłoki chitozanowe nanoszone na wysokoporowate implanty poddane modyfikacji PEO metodą zanurzeniową charakteryzują się niejednorodną strukturą wynikającą z agregacji materiału polimerowego w sąsiedztwie proszku osadzonego w trakcie SLM na powierzchni implantu. Degradacja powłok chitozanowej trwa >6tygodni.
6. Powłoka chitozanowa bez dodatku berberyny oraz z berberyną o niskim stężeniu (stosunek wagowy 300:1) pozytywnie wpływają na odpowiedź komórkową poprzez wspomaganie proliferacji oraz aktywności metabolicznej fibroblastów. Berberyna w wysokich stężeniach wykazuje działanie cytotoksyczne.
7. Powłoki chitozanowe z dodatkiem berberyny naniesione na wysokoporowate implanty o otwartej strukturze charakteryzują się zmienną kinetyką i wydłużonym czasem uwalniania substancji czynnej.

Zaproponowany projekt badawczy jest nowatorski, a sama praca doktorska napisana w sposób wysoce merytoryczny. Z obowiązku recenzenta znalazłem kilka nieścisłości w wyżej wymienionym opracowaniu, które przedstawiam poniżej, jednak w żaden sposób nie obniżają one mojej pozytywnej oceny całej pracy.

1. Doktorantka w sposób dokładny przedstawiła aspekty choroby zwyrodnieniowej kręgosłupa i możliwości jej leczenia. Jednak fuzja kręgów z użyciem cage'a (spondylodeza) nie jest tożsama ze stabilizacją transpedikularną z pozostawieniem krążka międzykręgowego.
2. Rycina 6 przedstawia stabilizację kręgosłupa szyjnego, jednak z uwagi na całkowity brak ruchomości głowy i szyi po takim zabiegu, takich operacji praktycznie się nie wykonuje.
3. Drobne błędy literowe.

Podsumowując stwierdzam, że przedstawiona mi do oceny praca doktorska mgr inż. Ady Orłowskiej jest wartościowa i posiada duży potencjał poznawczy. Stanowi spójną całość tematyczną, zawierając istotne cechy nowatorskie, które mogą w przyszłości stać się przydatne w praktyce klinicznej, a co najważniejsze spełnia kryteria stawiane osiągnięciom na stopień naukowy doktora wymagane w przepisach prawnych tj. w art. 219 ust 1 pkt 2 i 3 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 roku Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2018 r. poz 1668 z póź. zm).

Powyższe upoważniają mnie do przedłożenia Wysokiej Radzie Wydziału Inżynierii Biomedycznej Politechniki Śląskiej wniosku o wszczęcie dalszych etapów przewodu doktorskiego i nadanie mgr inż. Adzie Orłowskiej stopnia naukowego doktora.

Ponadto, bardzo wysoka wartość merytoryczna rozprawy, a także wysoce estetyczna forma rozprawy doktorskiej oraz spełnione wymagania formalne upoważniają mnie do złożenia wniosku o wyróżnienie rozprawy doktorskiej.

*Andrzej Orłowski*