



Kraków 15.12.2025

Dr hab. inż. Roman Major prof. PAN

Instytut Metalurgii i Inżynierii Materiałowej PAN

Ul. Reymonta 25, 30-059 Kraków

RECENZJA

Rozprawy doktorskiej Pani mgr inż. Dagmary Słoty pt. „Powłoka kompozytowa z kontrolowaną bioaktywnością do zastosowań medycznych”

Zaawansowane materiały dedykowane do rekonstrukcji tkanki kostnej stanowią ogromne wyzwanie terapeutyczne. Złotym standardem w zabiegach rekonstrukcyjnych są tkanki autologiczne. Niestety nie we wszystkich przypadkach rekonstrukcja jest możliwa z wykorzystaniem własnych tkanek pacjenta, dlatego na szczęście, jako alternatywa, przychodzi inżynieria biomateriałów i jej zaawansowane rozwiązania. Materiały opracowywane pod konkretnego pacjenta lub pod konkretny problem kliniczny stały się już codziennością, co jest istotne z punktu widzenia terapeutycznego. W obecnych czasach najważniejsze jest aby w materiałach wytwarzanych sztucznie odtworzyć jak najwierniej środowisko tkankowe. Oceniana praca wychodzi naprzeciw oczekiwaniom nauki i rynku. Autorka oferuje bardzo ciekawe i oryginalne rozwiązanie bazujące na wielofunkcyjnych powłokach kompozytowych.

Praca ma typowy dla prac doktorskich układ. Zaskakujące jest zrezygnowanie z rozdziału pt. „Materiały i Metody”. Wprowadzenie tego rozdziału do pracy nadałoby całemu opracowaniu charakter dydaktyczny i bardziej zrozumiały, zwłaszcza dla osób nie związanych bezpośrednio z tematyką. Każda praca naukowa powinna być napisana w taki sposób, aby dawała możliwość przygotowania eksperymentu samemu i na takich podwalinach naukowych pozwalała dalej rozwijać zagadnienie.

Praca ma charakter podstawowy, zawiera 55 stron z wykazem bibliograficznym. Część teoretyczną oraz aktualny stan wiedzy oparto na 128 pozycjach literaturowych. Oceniana praca składa się z siedmiu głównych rozdziałów. Część teoretyczna została przedstawiona na 25 stronach. Pozostała część pracy dotyczy opisu badań zastosowanego materiału, metodyki badań, wyników i dyskusji oraz zawiera podsumowanie i wnioski.

W części teoretycznej przedstawiono ogólny opis biomateriałów, opisano klasyczny podział biomateriałów obowiązujący obecnie w dziedzinie. W tym miejscu jednak mam uwagę, że nie zacytowano takich opracowań jak „Biomateriały” prof. Jana Marciniaka oraz „Biomaterials Science and Introduction to Materials in Medicine”.

W kolejnych rozdziałach uwagę skupiono na modyfikacji powierzchniowej, którą głównie oparto o białkowe czynniki wzrostu, czynniki wzrostu śródbłónka naczyniowego, regulatory naprawcze oraz modyfikację antybiotykiem. Przed częścią teoretyczną Pani Doktorantka zamieściła wykaz publikacji stanowiących podstawę rozprawy doktorskiej. Do listy zamieszczonych publikacji nie mam uwag. Są to prace opublikowane w wysoko punktowanych czasopismach i dodatkowo pani Słota jest pierwszym autorem w większości publikacji.

Ocena części teoretycznej

Bardzo rzadko w ocenianych pracach doktorskich zdarza się prawidłowo przytoczona definicja biomateriałów. W tej pracy definicja ta została prawidłowo przytoczona wraz z ewolucją jej brzmienia. Jest to bardzo ważne, aby w publikacjach z dziedziny posługiwać się jednoznacznie określonymi pojęciami i definicjami. Do dalszych rozdziałów nie mam uwag. Dotyczą one przeglądu rynku biomateriałów, opisu materiałów ceramicznych, polimerowych i kompozytów. Brak jest opisu materiałów metalicznych. Prawdopodobnie wynika to z faktu zakresu tematycznego ocenianej pracy, ale jednak sugerowałbym, aby taki opis się pojawił. Metale stanowią dużą część rynku biomateriałów stosowanych w medycynie.

Od rozdziału nr 2 Autorka wprowadza czytelnika w zakres tematyczny pracy doktorskiej opisując możliwe modyfikacje powłok kompozytowych. Wspomniano, że obecne możliwości inżynierii materiałowej pozwalają, aby implant nie tylko pełnił funkcję mechaniczną, ale również uczestniczył w procesach regeneracyjnych.

- Co rozumiane jest pod pojęciem procesów regeneracyjnych?

Zauważyłem też, że pojęcie *powłoka* i *warstwa* używane są zamiennie. Nie są to pojęcia jednoznaczne dlatego proszę o uszczegółowienie.

W rozdziale dotyczącym materiałów ceramicznych wskazano na ograniczenia technologiczne warstw ceramicznych wynikające z ich właściwości mechanicznych. Brakuje dokładnego określenia ilościowego o jakie dopasowanie mechaniczne z tkanką kostną chodzi. Jednym z rozwiązań, oryginalnie zaproponowanym przez Doktorantkę jest zawieszenie ceramiki w biokompatybilnej fazie polimerowej co może sprzyjać migracji i proliferacji komórek.

- Czy rozważano komórki indukowane?

Białkowe czynniki wzrostu zostały opisane i zastosowane w celu poprawy i indukowania różnicowania i proliferacji komórek. Jednak w rozdziale 2.1 mam drobną uwagę. Cytokiny są białkami sygnałowymi i rozdzielenie tych dwóch pojęć nie jest poprawne.

- Czy zastosowanie białkowych czynników wzrostu było podyktowane chęcią stworzenia procesu naturalnej przebudowy kości?

Kolejna drobna uwaga odnosi się do rozdziału opisującego VEGF. Proces angiogenezy nie oznacza jedynie tworzenia naczyń włosowatych, a ogólnie proces tworzenia naczyń krwionośnych.

Ostatnia modyfikacja dotyczyła wprowadzanie antybiotyków. Nie mam uwag do tego rozdziału i jednocześnie chciałbym podkreślić, że podjęcie tej problematyki przez Doktorantkę zasługuje na pochwałę. Można podkreślić, że oprócz opisanego problemu dotyczącego udowodnienia sensowności stosowania antybiotyków jest również aspekt rekonstrukcji ubytków kości zwłaszcza wynikających z przechodzonych chorób onkologicznych. W przypadku rekonstrukcji jednym z klinicznie stosowanych, jako podstawowy zabieg, jest zastosowanie antybiotyków w miejscu implantacji.

W rozdziale 3 przedstawiono wprowadzenie do problematyki pracy. Mam uwagę co do stwierdzenia, że materiały metaliczne nie wykazują funkcjonalności biologicznej.

- Czy materiały biodegradowalne nie wykazują takiej funkcjonalności?

Ocena części dotyczącej celu i hipotez badawczych:

Kolejna polemika dotyczy sformułowania celu. Cel w rozdziale „Cel badań” nie został jednoznacznie przedstawiony. Cel badań można znaleźć jedynie wstępie. Dodatkowo sugerowałbym nieznaczące jego przeformułowanie. Cel, wg wytycznych [DIN 69905] jest to weryfikowalny efekt i/lub żądanie zrealizowania całego zakresu zadań w projekcie. Aby umożliwić dokonanie skutecznej weryfikacji powodzenia pracy lub projektu, musi on być kwantyfikowalny, tj. mierzalny, ponieważ cele są pomocne jedynie wtedy, gdy można je przekształcić w zdefiniowane cele ilościowe. Oczywiście jest, że poprawnie zdefiniowane muszą one być także osiągalne.

Ocena części eksperymentalnej

Część eksperymentalna pracy zaczyna się przedstawieniem planu badań, który wg mnie jest czytelny i nie ma wątpliwości co do podjęcia decyzji przez Doktorantkę odnośnie sensowności realizacji pracy w takim schemacie. **W tym miejscu chciałbym jedynie podjąć polemikę z Doktorantką czy zastosowanie antybiotyków jako modyfikatora powierzchni nie niesie za sobą ryzyka uodpornienia. Jakie są statystyki medyczne? Najnowsze rozwiązania biotechnologiczne wskazują na możliwość zastąpienia antybiotyku białkiem typu bakteriocyna.**

Plan badań zamieszczony w rozdziale 5 uzupełniony został o schemat Rys. 5. Graficzne przedstawienie zamierzonych planów daje bardzo dobre wyobrażenie co było zrobione i jaka była myśl przewodnia przeprowadzonych prac. W rozdziale 6.1 dotyczącym analizy nośników substancji aktywnej w postaci proszków fosforano- wapniowych modyfikowanych klindamycyną, przeprowadzono analizę przy zastosowaniu dyfrakcji rentgenowskiej. Na jej podstawie stwierdzono częściową krystaliczność.

-Jaka była wielkość krystalitów analizowanego materiału?

-Czy poziom krystaliczności nie był na tyle mały, że był zakłócony przez fazę amorficzną?

- Wg jakiej bazy danych przeprowadzono analizę fazową?

Badania XRD umożliwiają analizę naprężeń własnych. Jest to bardzo ważne, zwłaszcza w przypadku badań cienkich warstw do zastosowania w medycynie. Dlatego sugerowałbym w przyszłości uzupełnić badania o te pomiary.

Poprawność przeprowadzenia powierzchniowej modyfikacji antybakteryjnej została potwierdzona w badaniach mikrobiologicznych.

- Dlaczego zastosowano szczep *Staphylococcus aureus*?

- Czy przeprowadzono analizę indeksu antybakteryjnego?

Jednorodność właściwości antybakteryjnych można potwierdzić w teście bezpośrednim stosując techniką fluorescencyjną opartą na hybrydyzacji in situ. W podsumowaniu rozdziału 6.1 stwierdzono, że wszystkie badane proszki mogą stanowić biomateriał do zastosowań biomedycznych zwłaszcza w regeneracji tkanki kostnej i zapobieganiu infekcjom.

- Czy w tym przypadku mamy do czynienia z regeneracją, czy rekonstrukcją?

Rozdział 6.2 dotyczy hybrydowych powłok kompozytowych. Badania przeprowadzono w sztucznym środowisku biologicznym symulującym warunki fizjologiczne.

- Czy oprócz płynów, badania prowadzono w środowisku inkubacyjnym?

Opracowywane powłoki nanoszono na płytki o strukturze plastra miodu. Czy był to specjalny powód zastosowania takiej struktury? Czy struktura plastra miodu miała dotyczyć stworzenia metamateriału jako podłoża pod hodowle trójwymiarowe, gdzie również właściwości mechaniczne odgrywają kluczową rolę? W badaniach Doktorantka przeprowadziła badania kinetyki pęcznienia materiałów w wodzie destylowanej.

- Jak to świadczy o bioaktywności? Dlaczego pęcznienie jest określania jako jedyny czynnik charakteryzujący tę właściwość materiału?

Ostatecznie w rozdziale 6.3 dotyczącym hybrydowych powłok kompozytowych udało się udowodnić zajście procesów mineralizacji co jest bardzo ważnym czynnikiem wpływającym korzystnie na potencjał do integracji z tkanką kostną.

Na podstawie przeprowadzonych wyników i słusznie wyciągniętych wniosków, przystąpiono do badań in vivo polegających na ocenie zarastania ubytku kości czaszki dorosłego szczura. Przeprowadzone ostatecznie badania in vivo zarówno reakcji miejscowej jak i systemowej organizmu potwierdziły zasadność zaplanowanych modyfikacji powierzchniowych i przeprowadzonych badań. Badania biologiczne, a w szczególności badania in vivo najlepiej weryfikują czy założenia są słuszne czy nie. W ocenianej pracy założenia są słuszne co dowodzą ostatecznie wyniki.

Ogólna ocena pracy:

Praca doktorska pt. „Powłoka kompozytowa z kontrolowaną bioaktywnością do zastosowań medycznych” jest ciekawym opracowaniem naukowym. Koncepcja i plan badań są unikatowe i mogłyby stanowić podstawę do stworzenia ciekawego materiału w zastosowaniu biomedycznym w przyszłości.

Ilość przeprowadzonych badań jest duża, a wyniki oparto na poprawnie zaproponowanej ilości powtórzeń. Moja ocena ogólna jest bardzo pozytywna, a zamieszczone uwagi i pytania mają jedynie charakter polemiczny wynikający z chęci przedyskutowania niektórych aspektów naukowych z Doktorantką. Praca ma wybitnie charakter interdyscyplinarny, a zamieszczona interpretacja wyników nie przedstawia ich jedynie pozytywnego charakteru. Autorka referuje również to co nie udało się zrobić. Krytyczny charakter opisów świadczy o dojrzałości naukowej Doktorantki, zwłaszcza, że praca ukierunkowana jest na wytworzenie substytutów tkanek i ma w przyszłości służyć społeczeństwu.

Recenzent stwierdza, że przedstawiona praca doktorska, odpowiada wymogom stawianym do uzyskania stopnia naukowego doktora nauk technicznych w dyscyplinie inżynieria materiałowa przez Ustawę z dnia 20 lipca 2018 (Dz.U. z 2020 r. poz.85 z późniejszymi zmianami).

Wnoszę o dopuszczenie mgr inż. Dagmary Słoty do obrony przed Radą Wydziału Inżynierii Materiałowej i Fizyki Politechniki Krakowskiej i równocześnie postuluję wyróżnienie pracy.

Dr hab. inż. Roman Major prof Instytutu