

Образац 3.

Факултет ТЕХНОЛОШКО-
МЕТАЛУШКИ

УНИВЕРЗИТЕТ У БЕОГРАДУ

35/212

(Број захтева)

Веће научних области техничких наука

(Назив већа научне области коме се захтев
упућује)

21.09.2021.

(Датум)

ЗАХТЕВ

за давање сагласности на одлуку о прихватању теме докторске дисертације
и о одређивању ментора

Молимо да, сходно члану 47. ст. 5. тач. 3. Статута Универзитета у Београду ("Гласник Универзитета",
број 186/15-пречишћени текст и 189/16), дате сагласност на одлуку о прихватању теме докторске
дисертације:

**Биоактивни материјали на бази калцијум-фосфата и мезопорозног биостакла допираних
јонима магнезијума и/или стронцијума: синтеза, процесирање, карактеризација и
примена у биомедицини**

(пун назив предложене теме докторске дисертације)

НАУЧНА ОБЛАСТ Технолошко инжењерство

ПОДАЦИ О КАНДИДАТУ:

1. Име, име једног од родитеља и презиме кандидата:

Тамара (Зоран) Матић

2. Претходно образовање (назив и седиште факултета, студијски програм):

Универзитет у Београду,

Технолошко-металуршки факултет, Мастер студије, Мастер инжењер технологије

3. Година завршетка
претходног нивоа студија: 2018.

4. Година уписа на докторске студије: 2018.

5. Назив студијског програма
докторских студија:

Инжењерство материјала

ПОДАЦИ О МЕНТОРУ :

Име и презиме ментора: др Ђорђе Вељовић

Звање: ванредни професор

Списак радова који квалификују ментора за вођење докторске дисертације:

Списак радова који квалификују ментора за вођење докторске дисертације:

1. J. Zvicer, A. Medić, **Dj. Veljović**, S. Jevtić, S. Novak, B. Obradović, "Biomimetic characterization reveals enhancement of hydroxyapatite formation by fluid flow in gellan gum and bioactive glass composite scaffolds", *Polymer Testing*, 76 (2019) 464-472 (doi.org/10.1016/j.polymertesting.2019.04.004) (ISSN 0142-9418, IF(2019)=3,275).
2. **Dj. Veljović**, T. Matić, T. Stamenić, V. Kojić, S. Dimitrijević-Branković, M. J. Lukić, S. Jevtić, Ž. Radovanović, R. Petrović, Dj. Janačković, "Mg/Cu co-substituted hydroxyapatite – biocompatibility, mechanical properties and antimicrobial activity", *Ceramics International*, 45 (2019) 22029-22039 (doi.org/10.1016/j.ceramint.2019.07.219) (ISSN 0272-8842, IF(2019)=3,830).
3. G. Ayoub, M. Ležaja Zebić, V. Miletić, R. Petrović, **Dj. Veljović**, Dj. Janačković, "Dissimilar sintered calcium phosphate dental inserts as dentine substitutes: Shear bond strength to restorative materials", *Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials*, 108 (2020) 2461-2470 (doi: 10.1002/jbm.b.34578) (ISSN 1552-4973, IF(2019)=2,831).
4. A. Kazuz, Ž. Radovanović, **Dj. Veljović**, V. Kojić, V. Miletić, R. Petrović, Dj. Janačković, "α-Tricalcium phosphate/fluorapatite based composite cements: Synthesis, mechanical properties, and biocompatibility", *Ceramics International*, 46 (2020) 25149-25154 (doi.org/10.1016/j.ceramint.2020.06.301) (ISSN 0272-8842, IF(2019)=3,830).
5. J. Stojkovska, J. Zvicer, M. Andrejević, Dj. Janačković, B. Obradović, **Dj. Veljović**, "Novel composite scaffolds based on alginate and Mg-doped calcium phosphate fillers: Enhanced hydroxyapatite formation under biomimetic conditions", *Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials*, In press (2020) (doi: 10.1002/jbm.b.34856) (ISSN 1552-4973, IF(2019)=2,831)

1.

ДЕКАН ФАКУЛТЕТА

Проф.дрПетарУскоковћ

- Прилог
1. Одлука Наставно-научног већа о прихватању теме и одређивању ментора
 2. Извештај Комисије о оцени научне заснованости теме докторске дисертације

Напомена: Факултет доставља Универзитету захтев са прилозима у електронској форми и у једном писаном примерку за архиву Универзитета

На основу чл. 40. став 3. Закона о високом образовању, чл. 112. став 3. Статута Универзитета у Београду, чл. 88. став 3. Статута ТМФ-а и чл.43. Правилника о докторским студијама ТМФ-а на седници Наставно-научног већа Технолошко-металуршког факултета од 26.08.2021. године, донета је

О Д Л У К А

о прихватању Реферата Комисије за оцену подобности теме и кандидата
за израду докторске дисертације

Прихвата се Реферат Комисије за оцену подобности теме и кандидата и одобрава израда докторске дисертације **Тамаре Матић**, број индекса 4008/2018, под називом: „**Биоактивни материјали на бази калцијум-фосфата и мезопорозног биостакла допираних јонима магнезијума и/или стронцијума: синтеза, процесирање, карактеризација и примена у биомедицини**“.

Одлуку о давању сагласности на предлог теме докторске дисертације доноси Универзитет у Београду.

За ментора се одређују др Ђорђе Вељовић, ванредни професор Универзитета у Београду, Технолошко-металуршки факултет.

Одлуку доставити: Универзитету у Београду, кандидату, ментору, Служби за наставно студентске послове и архиви Факултета.

Д Е К А Н

Проф. др Петар Ускоковић

**УНИВЕРЗИТЕТ У БЕОГРАДУ
ТЕХНОЛОШКО-МЕТАЛУРШКИ ФАКУЛТЕТ
НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ**

Предмет: Подобност теме и кандидата Тамаре Матић, мастер инжењера технологије, за израду докторске дисертације

Одлуком бр. 35/175 од 8.7.2021. године, од стране Наставно-научног већа Технолошко-металуршког факултета, именовани смо за чланове Комисије за оцену подобности теме и кандидата Тамаре Матић, мастер инжењера технологије, за израду докторске дисертације и научне заснованости теме „Биоактивни материјали на бази калцијум-фосфата и мезопорозног биостакла допираних јонима магнезијума и/или стронцијума: синтеза, процесирање, карактеризација и примена у биомедицини“.

На основу материјала приложеног уз Захтев кандидата, Комисија подноси следећи

РЕФЕРАТ

1. Подаци о кандидату

1.1. Биографски подаци

Тамара Матић, мастер инжењер технологије, рођена је 28.09.1994. године у Београду, где је завршила основну школу и природно-математички смер Треће београдске гимназије. Основне студије на Технолошко-металуршком факултету Универзитета у Београду, студијски програм Инжењерство материјала, уписала је 2013. године, а завршила 2017. године са просечном оценом 9,62 и оценом 10 на завршном раду под називом „Синтеза и карактеризација једињења литијума и калијума са анјонима мелитне киселине“. Мастер студије, студијски програм Инжењерство материјала на истом факултету започела је 2017. године, а завршила 2018. године са просечном оценом 10,00. Завршни мастер рад под називом „Процесирање и примена денталних инсерата на бази хидроксиапатита допираног магнезијумом и модификација денталних композита пуниоцима на бази хидроксиапатита“ одбранила је са оценом 10 и тиме стекла звање мастер инжењер технологије – мастер инжењер за материјале. Докторске академске студије је уписала школске 2018/2019. године на Технолошко-металуршком факултету Универзитета у Београду, студијски програм Инжењерство материјала.

Током основних и мастер студија Тамара Матић је била стипендиста Министарства просвете, науке и технолошког развоја и добитник награде Технолошко-металуршког факултета за успех у студирању „Панта С. Тутунџић“ за све године студија и награде Српског хемијског друштва за изванредан успех остварен током студија.

Током мастер студија од јула до септембра 2018. године је обављала стручну праксу у лабораторији за неорганске наноматеријале Универзитета у Единбургу, Уједињено Краљевство (*The University of Edinburgh, United Kingdom*). Тренутно учествује у Еразмус+ програму мобилности у трајању од 3 месеца (мај-август 2021.) на Националном Техничком Универзитету у Атини, Грчка (*National Technical University of*

Athens, Greece) у лабораторији за наноматеријале ради усавршавања у области 3Д штампања носача за регенерацију коштаних дефеката.

Изабрана је у звање истраживач-приправник 06.12.2018. године, а од 15.01.2019. године је запослена у Иновационом центру Технолошко-металуршког факултета у Београду као истраживач-приправник, где ради истраживања из области наночестичних биоматеријала. Учествовала је у пројекту Министарства просвете, науке и технолошког развоја Републике Србије „Синтеза, развој технологија добијања и примена наноструктурних материјала дефинисаних својстава“ (ИИИ45019), а тренутно је ангажована на пројекту Еурека Е!13305 „Иновативна решења за третман отпадних вода које садрже хромате“.

Резултате својих истраживања је презентовала на међународним конференцијама, а била је и члан техничког одбора на конференцији ЕЛМИНА 2018. године. Члан је Српског хемијског друштва и Српског друштва за истраживање материјала. Говори енглески, руски и немачки језик.

1.2. Стечено научноистраживачко искуство

Тамара Матић је положила све испите предвиђене планом и програмом докторских студија, као и завршни испит са темом „Синтеза и процесирање биоматеријала на бази калцијум-фосфата и биоактивног стакла моно- и би-допираних терапеутским јонима за репарацију и регенерацију коштаног и зубног ткива“, са просечном оценом 10,00. Списак положених испита на докторским студијама:

Предмет	Оцена	ЕСПБ
Одабрана поглавља нумеричке анализе	10	5
Имобилисани биокатализатори: технике имобилизације, биореактори и примена	10	6
Инжењерство ткива	10	4
Биокомпозитни материјали	10	5
Електрохемијско добијање полимерних и биокерамичких превлака	10	5
Нискотемпературни керамички процеси	10	5
Хемијска кинетика	10	5
Хемија физиолошки активних једињења	10	5
Наука о материјалима и инжењерство материјала	10	6
Термодинамика чврстог стања	10	5
Енглески језик	10	/
Завршни испит	10	30
Укупно	10,00	81

Као студент докторских студија била је ангажована на извођењу експерименталних вежби из предмета Основи технологије керамике у зимском семестру 2019/2020. и 2020/2021. године.

У оквиру научно-истраживачког рада на пројектима Министарства просвете, науке и технолошког развоја Тамара Матић се бавила истраживањима у области

биокерамичких материјала на бази калцијум-хидроксиапатита допираних магнезијумом за потенцијалну примену у рестауративној стоматологији, што је и била тема њеног завршног мастер рада. Од 2018. године Тамара је наставила да се бави истраживањима из области синтезе, процесирања и карактеризације наночестичних биоматеријала на бази калцијум-хидроксиапатита и мезопорозног биоактивног стакла допираних терапеутским јонима за примену у репарацији и регенерацији коштаног и зубног ткива, што представља и предложену тему њене докторске дисертације. Из ових истраживања проистекао је рад у међународном часопису од изузетног значаја (M21a), један рад у националном часопису међународног значаја (M24), два саопштења са међународног скупа штампана у целини (M33), три саопштења са међународног скупа штампана у изводу (M34), као и два саопштења на скупу националног значаја штампана у изводу (M64). На основу досадашњих резултата ових истраживања у припреми је патентна пријава, два рада за публикавање у међународном часопису, а два извода радова су поднета и прихваћена за учешће на међународној конференцији. У оквиру пројекта Еурека Е!13305 тренутно се бави и карактеризацијом и применом керамичких материјала за третман отпадних вода које садрже хромате.

Списак објављених научних и стручних радова:

Радови у међународним часописима изузетних вредности (M21a):

1. Veljovic Dj., **Matic T.**, Stamenic T, Kojic V., Dimitrijevic-Brankovic S., Lukic M., Jevtic S., Radovanovic Z., Petrovic R., Janackovic Dj.: *Mg/Cu co-substituted hydroxyapatite - Biocompatibility, mechanical properties and antimicrobial activity*, - *Ceramics International*, Vol 45, No 17, 2019, pp. 22029 - 22039, IF (2019) = 4.017, ISSN (0272-8842).

Радови у националним часописима међународног значаја (M24):

1. **Matic T.**, Lezaja Zebic M., Cvijovic-Alagic I., Miletic V., Petrovic R., Janackovic Dj., Veljovic Dj.: *The effect of calcinated hydroxyapatite and magnesium doped hydroxyapatite as fillers on the mechanical properties of a model BisGMA/TEGDMA dental composite initially and after aging*, - *Metallurgical and Materials Engineering*, Vol 24, No 4, 2018, pp. 271-281, ISSN (2217-8961)

Саопштења са међународних скупова штампана у целини (M33):

1. **Matić T.**, Ležaja Zebić M., Miletić V., Jevtić S., Petrović R., Janačković Dj., Veljović Dj.: *The fabrication of dental insert based on magnesium doped hydroxyapatite and its shear bond strength with Maxcem dental cement*, - *Proceedings of the 6th International Conference on Electrical, Electronic and Computing Engineering - IcETRAN*, Silver Lake 2019, pp. 680-683.

2. **Matić T.**, Ležaja Zebić M., Miletić V., Petrović R., Janačković Dj., Veljović Dj.: *Bonding ability of magnesium doped hydroxyapatite based insert with Clearfil dental adhesive*, *Proceedings of the YOUNg ResearcherS Conference*, Virtual Conference 2020, pp. 143-147.

Саопштења са скупа од међународног значаја штампана у изводу (M34):

1. Veljović Đ., **Matić T.**, Ayoub G., Ležaja Zebić M., Miletic V., Petrović R., Janačković Đ.: *The processing and application of modified dental composites and dental inserts based on*

Mg-doped HAp, - Programme and the Book of Abstracts of the 20th Annual Conference YUCOMAT, Herceg Novi 2018, pp. 131.

2. **Matić T.**, Ležaja Zebić M., Ayoub G., Miletić V., Petrović R., Veljović Đ., Janačković Đ.: *Processing of dental inserts based on nanostructured magnesium doped calcium-hydroxyapatite and their application as dental substitutes*, - Programme and the Book of Abstracts 17th Young Researchers Conference– Materials Science and Engineering, Belgrade 2018, p. 5.

3. **Matic T.**, Cvijovic-Alagic I., Petrovic R., Janackovic Dj., Veljovic Dj.: *Mg²⁺/Sr²⁺ co-doping of calcium hydroxyapatite: The effect on mechanical properties*, - The Book of Abstracts of the 18th Young Researchers' Conference - Materials Sciences and Engineering, Belgrade 2019, p. 21.

Саопштења на скупу националног значаја штампани у изводу (M64):

1. **Matic T.**, Lezaja Zebic M., Miletic V., Petrovic R., Janackovic Dj., Veljovic Dj.: *The comparison of the bonding ability of dental inserts based on strontium and magnesium doped hydroxyapatite with restorative materials*, - Book of Abstracts of the 13th Conference for Young Scientists in Ceramic, Novi Sad 2019, p. 117.

2. Veljović Dj., Ayoub G, Ležaja Zebić M., Miletić V., **Matić T.**, Petrović R., Janačković Dj., *Different sintered calcium phosphate inserts as materials for dentin replacement*, - The Book of Abstracts of the 13th Symposium with international participation - Novel technologies and economic development, Leskovac 2019, p. 133.

1.3. Оцена подобности кандидата за рад на предложеној теми

На основу досадашњег рада и остварених резултата током докторских студија и у оквиру научноистраживачких пројеката Министарства за просвету, науку и технолошки развој Републике Србије, можемо констатовати да је Тамара Матић, мастер инжењер технологије, показала изузетну склоност и способност за бављење научноистраживачким радом. Способна је да самостално креира и реализује истраживања везана за тему докторске дисертације, али се и одлично сналази у тимском раду на истраживањима у оквиру пројеката на којима је ангажована претходних година. Аутор је два рада објављена у међународним часописима, два саопштења са међународних скупова штампаних у целини и 5 саопштења са међународних и националних скупова штампаних у изводу. На основу биографских података кандидата, њених научних и стручних доприноса, као и објављених радова, Комисија сматра да је кандидат подобан за ефикасан теоријски и експериментални рад на предложеној теми докторске дисертације.

2. Предмет и циљ истраживања

Предмет истраживања ове дисертације представља развој, карактеризација и процесирање наноструктурних биоматеријала на бази калцијум-фосфата и мезопорозног биоактивног стакла допираних терапеутским јонима магнезијума и/или

стронцијума у облику прахова, компаката контролисане порозности и макропорозних носача ћелија, као и испитивање њихове потенцијалне примене приликом репарације и регенерације коштаног и зубног ткива.

Биоматеријали на бази калцијум-фосфата (пре свега калцијум-хидроксиапатита) и биоактивног стакла се интензивно примењују у краниофацијалној и максилофацијалној хирургији, ортопедији и стоматологији за репарацију и регенерацију коштаног и зубног ткива захваљујући њиховој биокомпатибилности, биодеградабилности, остеокондуктивности и одличној интеграцији са нативним ткивом. У биомедицини се примењују у различитим формама, као: коштани графтови, дентални цементи, биоактивне честице пуниоца у композитима, керамичке превлаке на металним имплантатима, макропорозни носачи ћелија за инжењерство коштаног и зубног ткива и др. Главна разлика биолошког апатита у односу на синтетски јесте присуство катјонских и анјонских нечистоћа у структури за које је показано да имају значајну улогу у процесу формирања, раста и ремоделовања костију. Биоактивна стакла су растворљивија у физиолошким условима у односу на калцијум-фосфате, те поседују бољу биоактивност и биодеградабилност, што их чини посебно атрактивним за примену у регенерацији ткива. Комбинацијом калцијум-фосфата и биоактивног стакла додатно се побољшава биоактивност биоматеријала, али и истовремено контролише брзина његове разградње, тако да одговара брзини стварања нове кости. Осим тога, присуство стакласте фазе приликом синтерованја калцијум-фосфата у одређеној мери потпомаже дензификацију, чиме утиче на механичко ојачавање биоматеријала.

Последњих деценија допирање калцијум-фосфата и биоактивног стакла терапеутским јонима се интензивно испитује са циљем стимулисања специфичног биолошког одговора у организму након имплантације биоматеријала, попут побољшане адхезије и пролиферације ћелија, стимулисане остеогенезе, ангиогенезе и спречавања појаве постоперативних инфекција. Предност допирања терапеутским јонима у односу на примену биоактивних фактора за стимулисање остеогенезе и ангиогенезе јесте њихова значајно нижа цена и могућност дужег времена складиштења. Присуство допаната у кристалној решетки калцијум-хидроксиапатита доводи до дисторзије решетке, као и до промене у њеној термичкој стабилности, што има за последицу утицај на фазни састав, растворљивост, биоактивност и биодеградабилност, као и на механичка својства процесираниог биоматеријала. Захваљујући томе оптимизацијом садржаја допаната, као и услова синтезе и процесирања, могуће је креирати материјал жељених својства за предодређену примену.

Мезопорозна наночестична биоактивна стакла (МНБАС) представљају последњу генерацију сол-гел биоактивних стакала изузетно велике специфичне површине која омогућава адхезију већег броја ћелија, бржу ресорпцију у организму, као и додатну могућност инкорпорације терапеутских јона и биолошки активних супстанци. Допирањем мезопорозног биоактивног стакла једном или са више врста терапеутских јона могу се добити мултифункционалне наночестице за примену приликом репарације и регенерације ткива, као и за контролисано отпуштање биолошки активних једињења.

Магнезијум је један од основних елемената у организму и игра битну улогу у формирању и расту кости индукујући остеогену диференцијацију и пролиферацију ћелија. Јони магнезијума имају способност да индукују ангиогенезу стимулацијом

производње азот (II) - оксида у ендотелним ћелијама, што је од изузетног значаја за регенерацију ткива. Јони стронцијума имају двоструку улогу у регенерацији коштаног ткива, са једне стране повећавају пролиферацију остеобласта услед чега је стимулисан раст кости, а са друге смањују активност остеокласта услед чега је инхибирана ресорпција кости.

Циљ истраживања ове дисертације јесте развијање биоактивних материјала за регенерацију и репарацију коштаног и зубног ткива на бази наночестица калцијум-фосфата и биоактивног стакла допираних терапеутским јонима. Добијени материјали имају за циљ да надоместе дефект у минерализованом ткиву, настао услед трауме или болести, уз обезбеђивање добре интеграције након имплементације. Присуство јона магнезијума и стронцијума има за циљ да потпомогне регенерацију дефекта, као и да обезбеди одговарајућа физичко-хемијска, биолошка и механичка својства биоматеријала.

Појединачни циљеви у оквиру ове дисертације су:

- оптимизација параметара синтезе и процесирања наночестичних прахова на бази калцијум-фосфата и мезопорозног биоактивног стакла допираних терапеутским јонима магнезијума и/или стронцијума;
- оптимизација садржаја допаната, испитивање њиховог утицаја на елементни и фазни састав, морфологију, физичко-хемијска, биолошка и механичка својства добијених материјала;
- испитивање потенцијалне примене добијених калцијум-фосфатних прахова у биомедицини у три облика, у виду калцинисаних честица као биоактивни пуниоци у биокомпозитима, у виду компаката контролисане порозности као дентински заменици за примену у рестауративној стоматологији и у виду макропорозних носача ћелија за примену у инжењерству коштаног ткива;
- испитивање примене наночестица мезопорозног биоактивног стакла у биомедицини у виду калцинисаног праха;
- развој композитних макропорозних носача ћелија на бази допираних калцијум-фосфата и МНБАС, уз оптимизацију њиховог односа, као и параметара процесирања;
- испитивање могућности унапређења механичких својстава развијених биокерамичких макропорозних носача наношењем биокомпозитних превлака на бази биоразградивих полимера и МНБАС честица.

Списак стручне литературе која ће се користити:

- [1] Dorozhkin S.V.: *Calcium Orthophosphate-Based Bioceramics and Biocomposites*, 2016.
- [2] Dorozhkin S.V.: *Dental Applications of Calcium Orthophosphates (CaPO₄)*, - Journal of Dental Research, Vol 1, No. 1, 2019, pp. 024–054.

- [3] Veljovic Dj.: *Biokeramički materijali na bazi kalcijum-fosfata: procesiranje, svojstva i primena*, Beograd, 2020.
- [4] Ribas R.G., Schatkoski V.M., Montanheiro T.L., De Menezes B.R.C., Stegemann C., Leite D.M.G., Thim G.P.: *Current advances in bone tissue engineering concerning ceramic and bioglass scaffolds: A review*, - *Ceramics International*, Vol. 45, No. 17, 2019, pp. 21051–21061
- [5] Frasnelli M., Sglavo V.M.: *Effect of Mg²⁺ doping on beta-alpha phase transition in tricalcium phosphate (TCP) bioceramics*, - *Acta Biomaterialia*, Vol. 33, 2016, pp. 283–289
- [6] O'Neill E., Awale G., Daneshmandi L., Umerah O., Lo K.W.H.: *The roles of ions on bone regeneration*, - *Drug Discovery Today*, Vol 23, No. 4, 2018, pp. 879–890
- [7] Bose S., Fielding G., Tarafder S., Bandyopadhyay A.: *Understanding of dopant-induced osteogenesis and angiogenesis in calcium phosphate ceramics*, - *Trends in Biotechnology*, Vol. 31, No. 10, 2013, pp. 594–605
- [8] Scalera F., Palazzo B., Barca A., Gervaso F.: *Sintering of magnesium-strontium doped hydroxyapatite nanocrystals: Towards the production of 3D biomimetic bone scaffolds*, - *Journal of Biomedical Materials Research. - Part A*, Vol. 108, No. 3, 2020, pp. 633–644
- [9] Geng Z., Wang R., Li Z., Cui Z., Zhu S., Liang Y., Liu Y., Huijing B., Li X., Huo Q., Liu Z., Yang X.: *Synthesis, characterization and biological evaluation of strontium/magnesium-co-substituted hydroxyapatite*, - *Journal of Biomaterials Application*, Vol. 31, No. 1, 2016, pp. 140–151
- [10] Bellucci D., Sola A., Cacciotti I., Bartoli C., Gazzari M., Bianco A., Chiellini F., Cannillo V.: *Mg and/or Sr-doped tricalcium phosphate/bioactive glass composites: Synthesis, microstructure and biological responsiveness*, - *Materials Science and Engineering C*, Vol. 42, 2014, pp. 312–324
- [11] Tarafder S., Davies N., Bandyopadhyay A., Bose S.: *3D printed tricalcium phosphate bone tissue engineering scaffolds: Effect of SrO and MgO doping on in vivo osteogenesis in a rat distal femoral defect model*, - *Biomaterials Science*, Vol. 1, No. 12, 2013, pp. 1250–1259
- [12] Bose S., Tarafder S., Banarjee S., Davies N. M., Bandyopadhyay A.: *Understanding in vivo response and mechanical property variation in MgO, SrO and SiO₂ doped β -TCP*, - *Bone*, Vol. 48, No. 6, 2011, pp. 1282–1290
- [13] Zhang Y., Wei L., Wu C., Miron R.J.: *Periodontal regeneration using strontium-loaded mesoporous bioactive glass scaffolds in osteoporotic rats*, *PLoS One*, Vol. 9, No. 8, 2014, pp. 1–6
- [14] Wu C., Zhou Y., Lin C., Chang J., Xiao Y.: *Strontium-containing mesoporous bioactive glass scaffolds with improved osteogenic/cementogenic differentiation of periodontal ligament cells for periodontal tissue engineering*, - *Acta Biomaterialia*, Vol. 8, No. 10, 2012, pp. 3805–3815
- [15] Kaur P., Singh K.J., Kaur S., Singh A.P.: *Sol-gel derived strontium-doped SiO₂–CaO–MgO–P₂O₅ bioceramics for faster growth of bone like hydroxyapatite and their in vitro study for orthopedic applications*, - *Materials Chemistry and Physics*, Vol. 245, 2020, p. 122763.

- [16] Bari A., Molino G., Fiorilli S., Vitale-Brovarone C., *Novel multifunctional strontium-copper co-substituted mesoporous bioactive particles*, - Materials Letters, Vol. 223, No. 3, 2018, pp. 37–40
- [17] Tabia Z., El Mabeouk K., Bricha M., Nouneh K.: *Mesoporous bioactive glass nanoparticles doped with magnesium: Drug delivery and acellular: In vitro bioactivity*, - RSC Advances, Vol. 9, No. 22, pp. 12232–12246
- [18] Amudha S., Ramya J.R., Arul K.T., Deepika A., Sathiamurthi P., Mohana B., Asokan K., Chung-Li D., Kalkura S.N.: *Enhanced mechanical and biocompatible properties of strontium ions doped mesoporous bioactive glass*, - Composites Part B: Engineering, Vol. 196, 2020, p. 108099
- [19] El-Fiqi A., Mandakhbayar N., Jo S. Bin, Knowles J.C., Lee J.H., Kim H.W.: *Nanotherapeutics for regeneration of degenerated tissue infected by bacteria through the multiple delivery of bioactive ions and growth factor with antibacterial/angiogenic and osteogenic/odontogenic capacity*, - Bioactive Materials, Vol. 6, No. 1, 2021, pp. 123–136
- [20] Prabha R.D., Ding M., Bollen P., Ditzel N., Varma H.K., Nair P.D., Kassem M.: *Strontium ion reinforced bioceramic scaffold for load bearing bone regeneration*, - Materials Science and Engineering C, Vol. 109, 2020, p. 110427
- [21] Capuccini C., Torricelli P., Boanini E., Ristoscu C., Bracci B., Bigi A.: *Interaction of Sr-doped hydroxy apatite nanocrystals with osteoclast and osteoblast-like cells*, - Journal of Biomedical Materials Research - Part A, Vol. 89, No. 3, 2009, pp. 594–600
- [22] Ke D., Tarafder S., Vahabzadeh S., Bose S.: *Effects of MgO, ZnO, SrO, and SiO₂ in tricalcium phosphate scaffolds on in vitro gene expression and in vivo osteogenesis*, - Materials Science and Engineering C, Vol. 96, 2019, pp. 10–19
- [23] Veljovic Dj, Matic T., Stamenic T., Kojic V., Dimitrijevic-Brankovic S., Lukic M.J., Jevtic S., Radovanovic Z., Petrovic R., Janackovic Dj.: *Mg/Cu co-substituted hydroxyapatite – Biocompatibility, mechanical properties and antimicrobial activity*, - Ceramics International, Vol 45, No 17, 2019, pp. 22029 - 22039
- [24] Tan C.Y., Yaghoubi A., Ramesh S., Adzila S., Purbolaksono J., Hassan M.A., Kutty M.G.: *Sintering and mechanical properties of MgO-doped nanocrystalline hydroxyapatite*, - Ceramics International, Vol. 39, No. 8, 2013, pp. 8979–8983
- [25] Ryu H. S., Hong K.S., Lee J.K, Kim D.J., Lee J.H, Chang B.S., Lee D.H., Lee C.K., Chung S.S.: *Magnesia-doped HA/ β -TCP ceramics and evaluation of their biocompatibility*, - Biomaterials, Vol. 25, No. 3, 2004, pp. 393–401
- [26] Supová M., *Substituted hydroxyapatites for biomedical applications: A review*, - Ceramics International, Vol. 41, No. 8, 2015, pp. 9203–9231
- [27] Ren F., Leng Y., Xin R., Ge X.: *Synthesis, characterization and ab initio simulation of magnesium-substituted hydroxyapatite*, - Acta Biomaterialia, Vol. 6, No. 7, 2010, pp. 2787–2796
- [28] Imrie F.E., Aina V., Lusvardi G., Malavasi G., Gibson I.R., Cerrato G., Annaz B.: *Synthesis and characterisation of strontium and magnesium co-substituted biphasic calcium phosphates*, - Key Engineering Materials, Vol. 529–530, No. 1, 2013, pp. 88–93, 2013

- [29] Laurencin D., Almora-Barrios N., de Leeuw N.H., Gervais C., Bonhomme C., Mauri F., Chrzanowski W., Knowles J.C., Newport R.J., Wong A., Ganz Z., Smith M.E.: *Magnesium incorporation into hydroxyapatite*, - *Biomaterials*, Vol. 32, No. 7, 2011, pp. 1826–1837
- [30] Wang Y.L., Chang H.H., Chiang Y.C., Lin C.H., Lin C.P.: *Strontium ion can significantly decrease enamel demineralization and prevent the enamel surface hardness loss in acidic environment*, - *J. Formos. Med. Assoc.*, Vol. 118, 2019, pp. 39–49
- [31] Gómez-Cerezo N., Casarrubios L., Saiz-Pardo M., Ortega L., de Pablo D., Diaz - Guemes I., Fernández-Tomé B, Enciso S, Sánchez-Margallo FM, Portolés MT, Arcos D., Vallet-Regi M.: *Mesoporous bioactive glass/ ϵ -polycaprolactone scaffolds promote bone regeneration in osteoporotic sheep*, - *Acta Biomaterialia*, Vol. 90, 2019, pp. 393–402
- [32] Kargozar S., Mozafari M., Hamzehlou S., Kim H.W., Baino.: *Mesoporous bioactive glasses (MBGs) in cancer therapy: Full of hope and promise*, - *Materials Letters*, Vol. 251, 2019, pp. 241–246
- [33] Hench L.L., *The story of Bioglass®*, - *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*, Vol. 17, No. 11, 2006, pp. 967–978
- [34] Ayoub G., Zebic M.L., Miletic V., Petrovic R., Veljovic Dj., Janackovic Dj.: *Dissimilar sintered calcium phosphate dental inserts as dentine substitutes: Shear bond strength to restorative materials*, - *Journal of Biomedical Materials Research - Part B Applied Biomaterials*, Vol. 108, No. 6, 2020, pp. 2461–2470
- [35] Lezaja M., Veljovic Dj., Manojlovic D., Milosevic M., Mitrovic N., Janackovic Dj., Miletic V.: *Bond strength of restorative materials to hydroxyapatite inserts and dimensional changes of insert-containing restorations during polymerization*, - *Dental Materials*, Vol. 31, No. 2, 2015, pp. 171–181
- [36] Ayoub G., Veljovic Dj., Zebic M.L., Miletic V., Palcevskis E., Petrovic R., Janackovic Dj.: *Composite nanostructured hydroxyapatite/yttrium stabilized zirconia dental inserts – The processing and application as dentin substitutes*, - *Ceramics International*, Vol. 44, No. 15, 2018, pp. 18200–18208
- [37] Landi E., Logroscino G., Proietti L., Tampieri A., Sandri M., Sprio S.: *Biomimetic Mg-substituted hydroxyapatite: from synthesis to in vivo behaviour*, - *Journal of Material Science: Materials in Medicine*, Vol. 19, No. 1, 2008, pp. 239–247
- [38] Rapuntean S., Frangopol P.T., Hodisan I., Tomoaia G., Oltean-Dan D., Mocanu A., Prejmerean C., Soritau O., Racz L.Z., Tomoaia-Cotisel M.: *In vitro response of human osteoblasts cultured on strontium substituted hydroxyapatites*, - *Revista de Chimie*, Vol. 69, No. 12, 2018, pp. 3537–3544

3. Полазне хипотезе

Истраживања предложена у оквиру ове докторске дисертације полазе од хипотезе да је могуће успешно синтетисати, процесирати и применити биоматеријале на бази стронцијумом и/или магнезијумом допираних калцијум-фосфата и мезопорозног биоактивног стакла за репарацију и регенерацију коштаног и зубног ткива. При томе се полази од следећих претпоставки:

- Могуће је синтетисати мезопорозно биостакло истовремено допирано јонима стронцијума и магнезијума микроемулзионом сол-гел техником
- Оптимизацијом садржаја допаната могуће је контролисати механичка и биолошка својства биоматеријала на бази калцијум-фосфата и биоактивног стакла
- Компакти контролисане порозности на бази допираних калцијум-фосфата се могу користити као дентински заменици у рестауративној стоматологији
- Макропорозни носачи ћелија на бази допираних калцијум-фосфата или њихових композита са наночестицама мезопорозног биоактивног стакла се могу користити у инжењерству коштаног ткива
- Наношење биокомпозитних превлака на бази биоразградивих полимера и наночестица мезопорозног биоактивног стакла обезбеђује побољшана механичка својства макропорозних носача ћелија
- Присуство јона магнезијума и стронцијума у биоматеријалима на бази калцијум-фосфата и мезопорозног биостакла доводи до побољшане остеогенезе и ангиогенезе

4. Научне методе истраживања

Наночестице калцијум-фосфата биће допиране јонима стронцијума и/или магнезијума у току синтезе хидротермалном методом уз оптимизацију садржаја допаната и параметара синтезе. Наночестице мезопорозног биоактивног стакла недопираног и допираног јонима стронцијума и/или магнезијума биће синтетисане микроемулзионом сол-гел техником и даље калцинисане за примену у честичном облику. Добијени калцијум-фосфатни прахови ће даље бити процесирани: 1) пресовањем и синтерованњем у циљу добијања компаката контролисане порозности, 2) калцинисањем за даљу примену у облику биоактивних прахова, и 3) различитим методама у циљу добијања макропорозних носача ћелија. Могућност унапређивања механичких својстава носача биће испитана наношењем биокомпозитних превлака на бази биодеградабилних полимера са честицама МНБАС. Синтетисани прахови и добијени материјали ће бити окарактерисани ради утврђивања фазног и елементног састава, морфологије, физичко-хемијских, биолошких и механичких својстава. Применом енергетске дисперзионе спектроскопије (ЕДС) и атомске апсорпционе спектроскопије (ААС) одредиће се елементни састав и профил отпуштања јона. Фазни састав ће бити одређен помоћу рендгенске дифракционе анализе, док ће морфологија, микроструктура и биоактивност бити испитани скенирајућом електронском микроскопијом (СЕМ). Утицај температуре на степен дензификације и избор температурног режима процесирања компаката и макропорозних носача биће одређен помоћу дилатометрије и термичких анализа. Специфична површина добијених наночестица мезопорозног биоактивног стакла биће одређена помоћу Браунер-Емет-Телер (БЕТ) методе, а утицај допаната на мезопорозност структуре помоћу трансмисионе електронске микроскопије (ТЕМ). Утицај допаната на биолошка својства (пролиферација ћелија, експресија гена од интереса, итд.) добијених материјала оптимизованих својстава ће бити испитана *in vitro*. Од механичких својстава биће испитана тврдоћа по Викерсу и жилавост лома компаката, као и притисна чврстоћа макропорозних носача без и са нанетом биокомпозитном превлаком. Ради испитивања компаката за примену у рестауративној

стоматологији као дентинских заменика, биће испитана јачина везе компакта са комерцијалним денталним рестауративним материјалима, као и отпор на лом екстрахованих (извађених) зуба, препарисаних и рестаурисаних коришћењем компакта и рестауративних материјала. Јачина везе компакта са рестауративним материјалима биће испитана смицањем применом универзалне кидалице, а отпорност на лом рестаурисаног зуба ће бити испитана применом притисне силе након њиховог термоциклирања. Макропорозни носачи ћелија адекватних механичких својстава ће бити испитани *in vitro* у перфузионом биореакторском систему за потенцијалну примену у инжењерству коштаног ткива.

5. Очекивани научни допринос

Очекивани научни допринос предложене докторске дисертације огледа се у испитивању могућности унапређења својстава биоматеријала на бази калцијум-фосфата и биостакла допирањем терапеутским јонима стронцијума и/или магнезијума, за примену у репарацији и регенерацији коштаног и зубног ткива. Као резултати истраживања могу се очекивати следећи научни доприноси:

- биће утврђен утицај јона стронцијума и магнезијума засебно и истовремено присутних у структури калцијум-фосфата и мезопорозног биоактивног стакла на морфологију, фазни састав, физичко-хемијска, биолошка и механичка својства добијених биоматеријала;
- биће развијени прахови калцијум-фосфата допирани јонима магнезијума и/или стронцијума и процесирани за потенцијалну примену у облику биоактивних пуниоца у композитима;
- биће развијени дентински заменици на бази калцијум-фосфата допираних јонима магнезијума и/или стронцијума за примену у рестауративној стоматологији;
- биће синтетисане мултифункционалне наночестице мезопорозног биоактивног стакла са јонима магнезијума и стронцијума у структури за потенцијалну примену приликом репарације и регенерације ткива;
- биће развијени макропорозни носачи ћелија за регенерацију коштаних дефеката који би требало да потпомогну регенерацију стимулацијом остеогенезе и ангиогенезе локалним отпуштањем терапеутских јона из структуре биоматеријала на бази калцијум-фосфата и њихових композита са наночестицама мезопорозних биостакла.

6. План истраживања и структура дисертације

Истраживања у овој докторској дисертацији су планирана по следећим фазама:

- синтеза и карактеризација наночестичних прахова калцијум-фосфата допираних јонима магнезијума и/или стронцијума хидротермалном методом: оптимизација садржаја допаната и параметара синтезе;

- процесирање прахова допираних калцијум-фосфата пресовањем и синтеровањем у циљу добијања компаката контролисане порозности; оптимизација услова процесирања;
- карактеризација добијених компаката на бази допираних калцијум-фосфата;
- испитивање примене компаката контролисане порозности на бази допираних калцијум-фосфата као дентинских замена у рестауративној стоматологији;
- синтеза и карактеризација мезопорозног наночестичног биоактивног стакла (МНБАС) недопираног и допираног јонима магнезијума и/или стронцијума микроемулзионом сол-гел техником;
- калцинација прахова допираних калцијум-фосфата за даљу примену у облику биоактивних прахова;
- процесирање калцинираних прахова допираних калцијум-фосфата различитим методама у циљу добијања макропорозних носача ћелија; оптимизација састава и параметара процесирања;
- процесирање композитних макропорозних носача ћелија на бази допираних калцијум-фосфата и МНБАС; оптимизација састава и параметара процесирања
- карактеризација добијених макропорозних носача ћелија;
- испитивање могућности побољшања механичких својстава добијених макропорозних носача ћелија наношењем биокмполитних превлака на бази биоразградивих полимера и честица МНБАС;
- испитивање потенцијалне примене макропорозних носача адекватних механичких својстава у инжењерству коштаног ткива применом перфузионог биореакторског система.

Предвиђа се да ће предложена докторска дисертација бити организована по следећим поглављима: *Увод*, *Теоријски део*, *Експериментални део*, *Резултати и дискусија*, *Закључак* и *Литература*. У поглављу *Увод* биће дефинисани предмет истраживања и главни циљеви дисертације. У оквиру *Теоријског дела* докторске дисертације биће дат преглед теоретских основа морфологије коштаног и зубног ткива, структуре, својства и примене биоматеријала на бази калцијум-фосфата и биоактивног стакла за њихову репарацију и регенерацију. Детаљним прегледом литературе биће сумирана досадашња истраживања из области допирања калцијум-фосфата и биоактивног стакла јонима стронцијума и магнезијума засебно и истовремено, њихов утицај на морфологију, микроструктуру, биолошка и механичка својства биоматеријала. У оквиру *Експерименталног дела*, биће описани поступци синтезе и процесирања, као и материјали и методе карактеризације коришћене у дисертацији. У поглављу *Резултати и дискусија*, биће приказани и анализирани резултати експерименталних истраживања, поређени са досадашњим подацима у литератури уз анализу применљивости добијених материјала за репарацију и регенерацију коштаног и зубног ткива. У поглављу *Закључак* биће сумирани сви закључци добијени на основу експерименталних резултата. У

поглављу *Литература* биће наведен списак коришћене литературе, као и публикације проистекле из ове докторске дисертације.

7. Закључак и предлог

На основу наведених података, Комисија сматра да је предложена тема докторске дисертације Тамаре Матић, мастер инжењера технологије, под насловом: „Биоактивни материјали на бази калцијум-фосфата и мезопорозног биостакла допираних јонима магнезијума и/или стронцијума: синтеза, процесирање, карактеризација и примена у биомедицини“ научно заснована. Истраживања у оквиру ове докторске дисертације припадају научној области Технолошко инжењерство, ужа научна област Инжењерство материјала, за коју је матичан Технолошко-металуршки факултет Универзитета у Београду. Комисија предлаже Наставно-научном већу Технолошко-металуршког факултета Универзитета у Београду да кандидаткињи Тамари Матић одобри израду докторске дисертације под наведеним насловом. За ментора се предлаже др Ђорђе Вељовић, ванредни професор Технолошко-металуршког факултета, Универзитета у Београду.

У Београду,
23.07.2021.

ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ

.....
Др Ђорђе Вељовић, ванредни професор
Универзитета у Београду, Технолошко-металуршки факултет

.....
Др Рада Петровић, редовни професор
Универзитета у Београду, Технолошко-металуршки факултет

.....
Др Ђорђе Јанаћковић, редовни професор
Универзитета у Београду, Технолошко-металуршки факултет

.....
Др Маја Зебић, научни сарадник
Универзитета у Београду, Стоматолошки факултет