

Образац 1.

ТЕХНОЛОШКО-МЕТАЛУРШКИ
ФАКУЛТЕТ
35/27
(Број захтева)

УНИВЕРЗИТЕТ У БЕОГРАДУ

ВЕЋЕ НАУЧНИХ ОБЛАСТИ ТЕХНИЧКИХ НАУКА
(Назив већа научне области и коме се захтев упућује)

07.02.2022.
(Датум)

ЗАХТЕВ

за давање сагласности на предлог теме докторске дисертације

Молимо да, сходно члану 47. ст. 5. тач. 3. Статута Универзитета у Београду („Гласник Универзитета“, број 131/06), дате сагласност на предлог теме докторске дисертације:

„Развој биоматеријала на бази калцијум-фосфата, цинк-оксида и екстрацелуларних везикула за потенцијалну примену у терапији оштећења зубне пулпе“
(пун назив предложене теме докторске дисертације)

НАУЧНА ОБЛАСТ: **Инжењерство материјала**
ПОДАЦИ О КАНДИДАТУ:

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

МАРИЈА (Срђан) СТЕВАНОВИЋ, доктор стоматологије

2. Назив и седиште факултета на коме је стекао основно образовање: **Универзитет у Београду, Стоматолошки факултет, доктор стоматологије**

3. Година дипломирања: **2015.**

Студент је уписан на докторске академске студије школске **2015/2016.** године.

На захтев студента декан је донео Решење бр. 20/79 од 29.09.2021. године о продужењу рока за завршетак студија до истека троструког броја школских година потребних за реализацију уписаног студијског програма, односно до краја школске 2023/24. године

Обавештавамо Вас да је **Наставно-научно веће**, на седници одржаној **03.02.2022. године** размотрило предложену тему и закључило да је тема подобна за израду докторске дисертације.

ДЕКАН ФАКУЛТЕТА

Проф. др Петар Ускоковић

Прилог:

1. Предлог теме докторске дисертације са образложењем
2. Акт надлежног тела факултета о подобности теме за израду докторске дисертације
3. Подаци о ментору.

Бр. 20/79

29. 09. 2021 год.
БЕОГРАД

На основу члана 101. Статута Универзитета у Београду ("Гласник Универзитета у Београду бр. 201/2018") и члана 76., став 1 и став 4 Статута Технолошко-металуршког факултета у Београду, као и захтева студента за продужење рока за завршетак студија Декан доноси

РЕШЕЊЕ

о продужењу рока за завршетак студија

Студенту МАРИЈИ СТЕВАНОВИЋ, број индекса 4044/2015, уписаном-ој у прву годину докторских академских студија школске 2015/2016. године продужава се рок за завршетак студија до истека троструког броја школских година потребних за реализацију уписаног студијског програма, односно до краја школске 2023/2024. године.

Поука о правном леку:

Против овог решења именовани-а може поднети жалбу Савету Факултета у року од 8 дана од дана пријема решења

Доставити:

- Студенту;
- Служби за студентска питања;
- Општој служби – архиви.

ДЕКАН



проф. др Петар Ускоковић

ПОДАЦИ О МЕНТОРУ

за кандидата: Марија Стевановић

Име и презиме ментора: др Ђорђе Јанаћковић

Звање: редовни професор

Списак радова који квалификују ментора за вођење докторске дисертације:

1. A.Kazuz, Z.Radovanovic, D.Veljovic, V.Kojic, VMiletic, R.Petrovic, D.Janackovic, α -Tricalcium phosphate/fluorapatite based composite cements: Synthesis, mechanical properties, and biocompatibility, (2020) *Ceramics International* 46, (16), pp. 25149 – 25154 (IF (2020) = 4,527; ISSN: 0272-884)
2. Radovanovic, Z., Veljovic, D., Radovanovic, L., Zalite, I., Palcevskis, E., Petrovic, R., Janackovic, D., Ag^+ , Cu^{2+} and Zn^{2+} doped hydroxyapatite/tricalcium phosphate bioceramics: Influence of doping and sintering technique on mechanical properties, (2018) *Processing and Application of Ceramics*, 12 (3), pp. 268-276. (IF (2018) = 1,152; ISSN: 1820-6131)
3. Hoppe, A., Brandl, A., Bleiziffer, O., Arkudas, A., Horch, R.E., Jokic, B., Janackovic, D., Boccaccini, A.R., In vitro cell response to Co-containing 1393 bioactive glass, (2015) *Materials Science and Engineering C: Materials for Biological Applications*, 57, art. no. 5585, pp. 157-163. (IF (2015) = 3,420; ISSN: 0928-4931)
4. Lezaja, M., Veljovic, D., Manojlovic, D., Milosevic, M., Mitrovic, N., Janackovic, D., Miletic, V., Bond strength of restorative materials to hydroxyapatite inserts and dimensional changes of insert-containing restorations during polymerization (2015) *Dental Materials*, 31 (2), pp. 171-181. (IF (2015) = 3,931; ISSN: 0109-5641)
5. Radovanović, Ž., Jokić, B., Veljović, D., Dimitrijević, S., Kojić, V., Petrović, R., Janaćković, D., Antimicrobial activity and biocompatibility of Ag^+ - and Cu^{2+} -doped biphasic hydroxyapatite/ α -tricalcium phosphate obtained from hydrothermally synthesized Ag^+ - and Cu^{2+} -doped hydroxyapatite, (2014) *Applied Surface Science*, 307, pp. 513-519. (IF (2014) = 2,771; ISSN: 0169-4332)
6. Hoppe, A., Jokic, B., Janackovic, D., Fey, T., Greil, P., Romeis, S., Schmidt, J., Peukert, W., Lao, J., Jallot, E., Boccaccini, A.R., Cobalt-releasing 1393 bioactive glass-derived scaffolds for bone tissue engineering applications (2014) *ACS Applied Materials and Interfaces*, 6 (4), pp. 2865-2877. (IF (2014) = 6,723; ISSN: 1944-8244)
7. Veljovic, D., Radovanovic, Z., Dindune, A., Palcevskis, E., Krumina, A., Petrovic, R., Janackovic, D., The influence of Sr and Mn incorporated ions on the properties of microwave single- and two-step sintered biphasic HAP/TCP bioceramics, (2014) *Journal of Materials Science*, 49 (19), pp. 6793-6802. (IF (2014) = 2,587; ISSN: 0022-2461)

Заокружити одговарајућу опцију (А, Б, В или Г):

А) У случају менторства дисертације на докторским студијама у групацији техникотехнолошких, природно-математичких и медицинских наука ментор треба да има најмање три рада са SCI, SSCI, AHCI или SCIE листе, као и Math-Net.Ru листе.

Б) У случају менторства дисертације на докторским студијама у групацији друштвено-хуманистичких наука ментор треба да има најмање три рада са релевантне листе научних часописа (Релевантна листа научних часописа обухвата SCI, SSCI, AHCI и SCIE листе, као и ERIH листу, листу часописа које је Министарство за науку класификовало као M24 и додатну листу часописа коју ће, на предлог универзитета, донети Национални савет за високо образовање. Посебно се вреднују и монографије које Министарство науке класификује као M11, M12, M13, M14, M41 и M51.)

В) У случају израде докторске дисертације према ранијим прописима за кандидате који су стекли академски назив магистра наука ментор треба да има пет радова (референци) које га, по оцени Већа научних области, квалификују за ментора односно дисертације.

Г) У случају да у ужој научној области нема квалификованих наставника, приложити одлуку Већа докторских студија о именовању редовног професора за ментора.

ДЕКАН ФАКУЛТЕТА

Датум: 25.1.2022.

М.П.

Проф. др Петар Ускоковић

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.31. и чл.32. Правилника о докторским студијама ТМФ-а на седници Наставно-научног већа Технолошко-металуршког факултета од 03.02.2022. 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 **Марија Стевановић**, број индекса 4044/2015, под називом: **„Развој биоматеријала на бази калцијум-фосфата, цинк-оксида и екстрацелуларних везикула за потенцијалну примену у терапији оштећења зубне пулпе“**.

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

За ментора се одређује др Ђорђе Јанаћковић, редовни 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 Марије Стевановић, доктора стоматологије, за израду докторске дисертације

Одлуком бр. 35/367 од 23.12. 2021. године, од стране Наставно-научног већа Технолошко-металуршког факултета, именовани смо за чланове Комисије за оцену подобности теме и кандидата Марије Стевановић, доктора стоматологије, за израду докторске дисертације и научне заснованости теме „Развој биоматеријала на бази калцијум-фосфата, цинк-оксида и екстрацелуларних везикула за потенцијалну примену у терапији оштећења зубне пулпе“.

На основу материјала приложеног уз Захтев кандидата, Комисија подноси следећи

РЕФЕРАТ

1. Подаци о кандидату

1.1. Биографски подаци

Марија Стевановић, доктор стоматологије, рођена је 30.10.1990. године у Лесковцу, где је завршила основну школу. По завршетку основне школе преселила се у Београд, где је завршила средњу зуботехничку школу 2009. године са одличним успехом. Интегрисане академске студије на Стоматолошком факултету Универзитета у Београду је уписала 2009. године, а дипломирала 2015. године на Катедри за Ортопедију вилица са завршним радом „Дужина максиле и мандибуле код особа III класе“, са оценом 10,00, и дипломирала са просеком 8,53 и тиме добила звање доктор стоматологије.

Докторске академске студије уписала је школске 2015/16. на Технолошко-металуршком факултету, студијски програм Инжењерство материјала, под руководством проф. др Ђорђа Јанаковића. Изабрана је у звање истраживач-приправник 30.05.2019. године, а од 15.06.2019. године је запослена у Иновационом центру Технолошко-металуршког факултета у Београду као истраживач-приправник, где ради истраживања из области наночестичних биоматеријала за примену у стоматологији. У 2019. години је учествовала у пројекту Министарства просвете, науке и технолошког развоја Републике Србије „Синтеза, развој технологија добијања и примена наноструктурних материјала дефинисаних својстава“ (ИИИ45019), а током 2020. и 2021. године је ангажована на пројектним задацима у оквиру институционално финансираних истраживања од стране Министарства просвете, науке и технолошког развоја (451-03-9/2021-14/200287). Школске 2018/19. уписала је специјализацију на Клиници за Ортопедију вилица Стоматолошког факултета Универзитета у Београду. Упоредо са науком, бави се и стручном праксом у области стоматологије.

Резултате својих истраживања је презентовала на 19. Међународној конференцији Младих истраживача (*19th Young Researchers Conference*). Говори енглески и немачки језик.

1.2. Стечено научноистраживачко искуство

Марија Стевановић је положила све испите предвиђене планом и програмом докторских студија, као и завршни испит са темом „Развој биоматеријала на бази калцијум-фосфата и цинк-оксида и/или егзозома за потенцијалну примену код терапије оштећења зубне пулпе“, са просечном оценом 9,67. Списак положених испита на докторским студијама:

Предмет	Оцена	ЕСПБ
Одабрана поглавља нумеричке анализе	10	5
Биополимерни материјали	10	5
Инжењерство ћелије	10	5
Инжењерство ткива	10	4
Биокомпозитни материјали	10	5
Синтеза, својства и примена биокерамичких материјала	10	4
Методе карактеризације керамичких и стакластих материјала	10	4
Хемијска кинетика	7	5
Медицински текстил	9	5
Наука о материјалима и инжењерство материјала	10	6
Термодинамика чврстог стања	10	5
Енглески језик	10	/
Завршни испит	10	30
Укупно	9,67	83

Списак објављених научних и стручних радова:

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

1. **Stevanović M.**, Petrović R., Veljović Đ., Dimitrijević S., Janačković Đ.: *Synthesis and antimicrobial properties of ZnO deposited on hydroxyapatite*, - The Book of Abstracts of the 19th Young Researchers' Conference - Materials Sciences and Engineering, Belgrade 2021, p.14.
2. **Stevanović M.**, Janačković Đ.: *Uticaj α -TCP na učestalost genomskih ozleda: Test „komete“ u kulturi humanih limfocita*, - 16. Kongres stomatologa Srbije sa međunarodnim učešćem, Beograd 2017, p.67.

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, констатујемо да је Марија Стевановић, доктор стоматологије, показала изузетну склоност и способност за бављење научноистраживачким радом. Способна је да самостално креира и реализује истраживања везана за тему докторске дисертације, али се одлично сналази и у тимском

раду на истраживањима у оквиру пројекта на којима је ангажована претходних година. На основу биографских података кандидата, њених научних и стручних доприноса, 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 докторске дисертације је развој, оптимизација, карактеризација и испитивање могућности примене керамичких наночестичних биоматеријала на бази калцијум-фосфата и цинк-оксида уз испитивање утицаја додатка екстрацелуларних везикула (енгл. *Extracellular vesicles*, EVs) на регенеративна својства зубног ткива. Добијени материјали ће бити испитани за потенцијалну примену у стоматологији, у лечењу упалних процеса пулпе, као и за потенцијалну регенерацију оштећеног зубног ткива. Предност калцијум-фосфатних материјала представља њихова биокомпатибилност и биоактивност, док честице цинк-оксида обезбеђују антимикробна својства. EVs се додају због свог регенеративног потенцијала.

Зуби су сложени органи који се састоје од три минерализована ткива, који као матрица окружују меко ткиво које се назива зубна пулпа. Зубна пулпа је сложено везивно ткиво сачињено од основне супстанце у којој се налазе колагена и еластична влакна, нервна влакна, крвни и лимфни судови, као и различите ћелије, и има одонтогену, нутритивну, неуросензитивну и обрамбену функцију. Најзаступљеније ћелије пулпе одонтобласти имају улогу у стварању, очувању и одржању функције дентина. Иритација узрокована каријесом или траумом изазива инфламаторни одговор пулног ткива, који у почетку може бити реверзибилан. Међутим, без терапијске интервенције и са повећањем интензитета стимулуса, упала може напредовати у ирреверзибилно стање. Терапеутска последица је жртвовање ткива пулпе (девитализација) и лечење канала корена како би се спречило даље ширење бактерија. Поступак обухвата уклањање виталног или некротичног ткива пулпе, припрему, проширење и дезинфекцију система канала корена и на крају пуњење синтетичким материјалом.

Иако лечење канала корена нуди високе стопе успеха, проблеми са којима се клиничари у свакодневној пракси сусрећу је негативни утицај присутних/заосталих бактерија у систему канала корена. Уобичајена компликација која подразумева поновно лечење или екстракцију зуба је реинфекција услед заосталих бактерија. У циљу решавања тог проблема предложена је употреба антибиотских пасти, међутим, потврђено је да употреба ових лекова изазива цитотоксичност, као и развој резистенције на микроорганизме. Као алтернатива, намеће се употреба калцијум-хидроксида за пуњење канала корена, који не показују цитотоксичност, међутим доказано је да продужени контакт дентина корена са овим материјалима узрокује смањење отпорности дентина корена зуба, те је такав зуб подложен преломима. Због тога постоји потреба за проналажењем ефикасних стратегија у процедури лечења како би се повратила виталност зубној пулпи.

Током последњих година се кроз науку и клиничку праксу издвојила регенеративна ендодонција која нуди алтернативни приступ у лечењу ендодонтски захваћених зуба. Идеја регенеративне терапије је да уместо да испуни простор канала корена зуба вештачким материјалима, покушава да испуни канал виталним ткивима.

Циљ регенерације пулпе је враћање ткива и враћање његових функција у првобитно стање (формирање васкуларизованог везивног ткива налик пулпи у језгру канала корена и диференцијација матичних ћелија у ћелије сличне одонтобластима на периферији).

Захваљујући сличности са минералном компонентом зуба, нетоксичности, биокомпатибилности, као и способности интеграције са нативним ткивом, нарочито је испитивана употреба биокерамичких материјала на бази калцијум-фосфата (пре свега калцијум-хидроксиапатита) у стоматологији за репарацију и регенерацију зубног ткива. Ови материјали имају широку примену у различитим гранама стоматологије као што су рестауративна стоматологија, ендодонција, орална и максило-фацијална хирургија, протетика, пародонтологија и ортодонција у различитим формама.

Имајући на уму да присуство микроорганизама може утицати на ток терапије, намеће се потреба за употребом материјала који инхибиторно делују на потенцијалне патогене. Наночестице цинк-оксида привлаче све више пажње јер поседују изразито добра антимикробна својства већ при ниском садржају, а антимикробни учинак се повећава са порастом њиховог удела. Такође, уочено је да антимикробни учинак расте са смањењем величине честица, услед веће специфичне површине. Бројна истраживања показују да наночестице цинк-оксида имају селективну токсичност према бактеријама, што омогућава њихову примену у биомедицини и стоматологији. Међутим, при високим концентрацијама наночестични цинк-оксид може изазвати појаву цитотоксичности, услед чега је неопходно оптимизовати његов садржај. Као ефикасна техника за синтезу наночестичних прахова цинк-оксида протеклих година се издвојила метода сонохемијске синтезе. Овом методом стабилне наночестице настају посредством високе енергије створене колапсом кавитационих мехурића, који доводе до кидања хемијских веза. Предност ове методе је једноставност, ниска температура синтезе, еколошка прихватљивост и економска исплативост.

У циљу унапређења регенеративног потенцијала биоматеријала, приступа се увођењу биолошки активних компоненти, које стимулишу одговор ткива и убрзавају процес регенерације. Актуелна истраживања на пољу биоматеријала у области регенеративне ендодонције препоручују терапију базирану на примени матичних ћелија, којима се постиже стимулација одговора ткива која води убрзању процеса регенерације. Бројне клиничке студије указују на оправданост употребе мезенхималних матичних/стромалних ћелија (енгл. *mesenchymal stem/stromal cells*, у даљем тексту MSCs), али истичу и постојеће недостатке, попут ограниченог извора ћелија, високе цене чувања (одржавања), краткорочног терапеутског ефекта, непредвидивог правца диференцијације ћелија. Последњих година истраживања су показала да екстрацелуларне везикуле (енгл. *Extracellular vesicles*, у даљем тексту EVs) изоловане из MSCs могу заменити MSCs у регенеративној терапији.

Екстрацелуларне везикуле су везикуле које сви типови ћелија ослобађају у екстрацелуларни простор, а чија је основна функција успостављање комуникације између ћелија. Садрже протеине, липиде, као и генетски материјал у облику ДНК и РНК. Учествују у различитим физиолошким процесима, као што су ангиогенеза, покретање имуног одговора, апоптоза, коагулација, ћелијска хомеостаза, запаљење, регенерација ткива и међућелијска сигнализација, транспортом биоактивних молекула до циљних ћелија. Доказано је да екстрацелуларне везикуле изоловане из одонтогено

диференцираних MSCs у поређењу са MSCs поседују већу стабилност и биокомпатибилност, мању тератогеност и изазивају имунолошки одговор, лакши су за производњу и чување. Такође, доказано је да EVs поседују одличан регенеративни потенцијал. Енкапсулацијом екстрацелуларних везикула у биоразградиве хидрогелове (алгинат, желатин, фибрин и др.) омогућава се контролисано отпуштање EVs из материјала, као и заштита од механичких и хемијских надражаја.

Применом биоактивног и антимикурног материјала са регенеративним потенцијалом и добром интеграцијом са нативним ткивом, потенцијално се омогућава постизање истовремене елиминације заосталих бактерија у каналу корена зуба и регенерације ткива пулпе.

Циљ истраживања ове докторске дисертације је развој биоактивног и антимикурног материјала на бази наночестица калцијум-фосфата и цинк-оксида, који би нашао примену у регенеративној терапији оболеле зубне пулпе. Улога калцијум-фосфата је обезбеђивање биокомпатибилности, као и остваривање добре интеграције са нативним зубним ткивом, док антимикурна својства наночестица цинк-оксида имају за циљ спречавање реинфекције у системима коренских канала. Ради побољшања регенерације оштећеног зубног ткива, биће испитан и утицај присуства екстрацелуларних везикула у материјалу на одонтогенезу.

Добијени нанокомпозитни прах на бази калцијум-фосфата и цинк-оксида ће бити процесирани и примењени у форми пасте, а биће испитана могућност додавања EVs енкапсулираних у хидрогел у циљу лечења упалних процеса пулпе тј. убрзане одонтогенезе и регенерације оштећеног зубног ткива.

Појединачни циљеви у оквиру ове дисертације су:

- оптимизација параметара синтезе и процесирања нанокомпозитних прахова на бази калцијум-фосфата и цинк-оксида;
- оптимизација садржаја наночестица цинк-оксида у нанокомпозитном праху у циљу добијања жељених антимикурних својстава, без појаве цитотоксичног ефекта;
- испитивање елементног и фазног састава, морфологије и физичко-хемијских својстава нанокомпозитних прахова на бази калцијум-фосфата и цинк-оксида;
- развој материјала за пуњење канала корена зуба у облику пасте на бази нанокомпозитних прахова калцијум-фосфата и цинк-оксида са различитим садржајем цинк-оксида;
- развој пасти на бази нанокомпозитних прахова калцијум-фосфата и цинк-оксида уз додатак EVs, са енкапсулацијом и без енкапсулације EVs у биоразградивом хидрогелу;
- испитивање утицаја присуства екстрацелуларних везикула на регенеративни потенцијал добијених пасти;
- испитивање физичко-хемијских својстава (реологија, угао квашења, хомогеност) добијених пасти;

- испитивање антимикробних својстава добијених нанокомпозитних прахова и пасти;
- испитивање биокомпатибилности добијених нанокомпозитних прахова и пасти.

Списак стручне литературе која ће се користити:

- [1] Singh G., Singh R.P., Jolly S.S.: *Customized hydroxyapatites for bone-tissue engineering and drug delivery applications: a review*, - Journal of Sol-Gel Science and Technology, Vol. 94 (2020), pp. 505–530.
- [2] Garcia I.M., Ballhaddad A.A., Ibrahim M.S., Weir M.D., Xu H.H.K., Collares F.M., Melo M.A.S.: *Antibacterial response of oral microcosm biofilm to nano-zinc oxide in adhesive resin*, - Dental Materials, Vol. 37, 2021, pp. e182-e193.
- [3] Barbosaa A.A., Júnior S.A., Mendes R.L., Santana de Lima R., de Vasconcelos Ferraz A.: *Multifunctional hydroxyapatite with potential for application in theranostic nanomedicine*, - Materials Science & Engineering C, Vol. 116, 2020, p. 111227.
- [4] Gunpath U.F., Le H., Besinis A., Tredwin C., Handy R.D.: *Multilayered composite coatings of titanium dioxide nanotubes decorated with zinc oxide and hydroxyapatite nanoparticles: controlled release of Zn and antimicrobial properties against Staphylococcus aureus*, -International Journal of Nanomedicine, Vol. 14, 2019, pp. 3583–3600.
- [5] Bandyopadhyay A., Withey E.A., Moore J, Bose S.: *Influence of ZnO doping in calcium phosphate ceramics*, - Materials Science and Engineering C , Vol. 27, 2007, pp. 14–17.
- [6] Bensalem A., Kucukosman O.K., Raszkievicz J., Topkaya F.: *Synthesis, characterization, bactericidal activity, and mechanical properties of hydroxyapatite nano powders impregnated with silver and zinc oxide nanoparticles (Ag-ZnO-Hap)*, - Ceramics International Vol. 47, (2021), pp. 21319-21324.
- [7] Best S.M., Porter A.E., Thian E.S., Huang J.: *Bioceramics: Past, present and for the future*, - Journal of the European Ceramic Society, Vol. 28, 2008, pp.1319–1327.
- [8] Cheng L., Zhang K., Weir M.D., Melo M.A.S.: Xuedong Zhou, Hockin HK Xu, *Nanotechnology strategies for antibacterial and remineralizing composites and adhesives to tackle dental caries*, Nanomedicine, Vol. 10, 2015, pp. 627–641.
- [9] Radovanović Ž.M.: *Uticaj jona srebra, bakra i cinka na svojstva biokeramičkih materijala na bazi kalcijum-hidroksiapatita i kalcijum-fosfata*, Doktorska disertacija, Tehnološko-metalurški fakultet, Univerzitet u Beogradu, 2016.
- [10] Sakai V.T., Zhang Z., Dong Z., Neiva K.G., Machado M.A., Shi S., Santos C.F., Nör J.E.: *SHED differentiate into functional odontoblasts and endothelium*, - Journal of Dental Research, Vol. 89, No. 8, 2010, pp. 791-796.
- [11] Hameed A. S. H., Karthikeyan C., Ahamed A.P., Thajuddin N., Alharbi N.S., Ali Alharbi S., Ravi G.: *In vitro antibacterial activity of ZnO and Nd doped ZnO nanoparticles*

against ESBL producing Escherichia coli and Klebsiella pneumoniae, - Scientific Reports Vol. 6, No. 24312, 2016.

[12] Heidari F., Bazargan-Lari R., Vashae D., Tayebi L.: *Nano-hydroxyapatite and nano-hydroxyapatite/zinc oxide scaffold for bone tissue engineering application*, - International Journal of Applied Ceramic Technology, Vol. 17, 2020, pp. 2752–2761.

[13] Vunjak Novaković G., Balać, I., Bugarski B., Ćosić I., Dramićanin M., Filipović N., Ignjatović N., Janačković Đ., Kojić M., Manojlović V., Marković Z., Obradović B., Pajić-Lijaković I., Pavlović M., Plavšić M., Raković D., Stojanović B., Trajković V., Uskoković D., Uskoković, *Biomaterijali*, Beograd: Institut tehničkih nauka Srpske akademije nauka i umetnosti, 2010

[14] Torabinejad M., Parirokh M., Dummer P. M. H.: *Mineral trioxide aggregate and other bioactive endodontic cements: an updated overview – part II: other clinical applications and complications*, - International Endodontic Journal, Vol. 51, 2018, pp.284–317.

[15] Gedanken A.,: *Using sonochemistry for the fabrication of nanomaterials*, - Ultrasonics Sonochemistry, Vol. 11, 2004, pp. 47-55.

[16] Eshed M., Lellouche J., Matalon S., Gedanken A., Banin E., *Sonochemical Coatings of ZnO and CuO Nanoparticles Inhibit Streptococcus mutans Biofilm Formation on Teeth Model*, - Langmuir, Vol. 28, 2012, pp. 12288–12295.

[17] S. V. Dorozhkin, *Calcium Orthophosphate-Based Bioceramics and Biocomposites*, 2016.

[18] S. V Dorozhkin, *Dental Applications of Calcium Orthophosphates (CaPO₄)*, - Journal of Dental Research, Vol. 1, No. 1, 2019, pp. 024–054.

[19] Merotti B.D.O, Souza De Moraes L., Tessarin G.W.L, *Endodontic Recontamination and Retreatment: The Concise Systematic Review*, - MedNEXT Journal of Medical and Health Sciences, Vol. 2, No.4, 2021.

[20] Yu S., Chen H., Gao B.: *Potential Therapeutic Effects of Exosomes in Regenerative Endodontics*, - Archives of Oral Biology, Vol.120, No.104946, 2020,

[21] Mazumder S., Kumar Nayak A., Jahan Ara T., Saquib Hasnain M.: *Hydroxyapatite composites for dentistry*, -Applications of Nanocomposite Materials in Dentistry, 2019, pp. 123-143

[22] 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

[23] Lowry N., Brolly M., Han Y., McKillop S., Meenan B. J., Boyd A.R., *Synthesis and characterisation of nanophase hydroxyapatite co-substituted with strontium and zinc*, - Ceramics International, Vol. 44, No. 7, 2018, pp. 7761-7770.

- [24] Okada M., Matsumoto T., *Synthesis and modification of apatite nanoparticles for use in dental and medical applications*, - Japanese Dental Science Review, Vol. 51 , No. 4, 2015, pp. 85-95.
- [25] Lin K., Chang J., *Structure and properties of hydroxyapatite for biomedical applications*
- [26] Phinney D. & Pittenger F. M., *Concise Review: MSC-Derived Exosomes for Cell-Free Therapy*, - Stem Cells, Vol. 35, No. 9, 2017, pp. 851–858.
- [27] Zhuang X., Ji L., Jiang H., Liu Y., Liu. X., Bi J., Zhao W., Ding Z. Chen X., *Exosomes Derived from Stem Cells from the Apical Papilla Promote Dentine-Pulp Complex Regeneration by Inducing Specific Dentinogenesis*, - Stem Cells International, 2020.
- [28] Xing X, Han S, Li Z, Li Z., *Emerging role of exosomes in craniofacial and dental applications*, - Theranostics, Vol. 10, No. 19, 2020, pp. 8648-8664.
- [29] 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.

3. Полазне хипотезе

Истраживања предложена у оквиру ове докторске дисертације полазе од хипотезе да је могуће успешно синтетисати, процесирати и применити биоматеријале на бази наночестичног калцијум-фосфата и цинк-оксида уз испитивање могућности додатака EVs за регенерацију пулпе. При томе се полази од следећих претпоставки:

- Могуће је синтетисати нанокомпозитни прах на бази калцијум-фосфата и цинк-оксида комбинацијом хидротермалне и сонохемијске методе;
- Оптимизацијом садржаја наночестичног цинк-оксида у нанокомпозитном праху могуће је обезбедити адекватна антимикуробна својства без испољавања ефекта цитотоксичности;
- Пасте на бази нанокомпозита калцијум-фосфата и цинк-оксида могу се користити за пуњење канала корена зуба у терапији оболеле пулпе.
- Присуство EVs у пасте за пуњење канала корена зуба на бази нанокомпозита калцијум-фосфата и цинк-оксида подстиче одонтогенезу, односно регенерацију зубног ткива.

4. Научне методе истраживања

Наночестице калцијум-фосфата биће синтетисане хидротермалном синтезом полазећи од различитих прекурсора. У другој фази, на тако синтетисане прахове калцијум-фосфата, синтетисаће се сонохемијском методом наночестице цинк-оксида. Пасте ће се добити заједничким умешавањем наночестица калцијум- фосфата, цинк-оксида и EVs (са енкапсулацијом и без енкапсулације) и накнадним гелирањем дисперзије. Након оптимизације параметара синтезе нанокомпозитних прахова на бази калцијум-фосфата и цинк-оксида, биће извршена карактеризација нанокомпозитних прахова и пасте ради утврђивања фазног и елементног састава, морфологије, физичко-хемијских и биолошких својстава.

Фазни састав прахова ће бити одређен помоћу рендгенске дифракционе анализе, док ће морфологија и биоактивност бити испитани скенирајућом електронском микроскопијом (СЕМ). Применом енергетске дисперзионе спектроскопије (ЕДС) и инфрацрвене спектроскопије (ИР) одредиће се састав и присуство функционалних група нанокмпозитних прахова и паста. Реологија и угао квашења добијених паста ће бити испитана помоћу реометра и уређаја за мерење угла квашења, док ће хомогеност паста бити одређена помоћу СЕМ-а. Биће испитана следећа биолошка својства наночестичних прахова и развијених паста: биоактивност у симулираном телесном флуиду, цитотоксичност (МТТ и ДЕТ тест на L929 ћелијској линији) и антимикуробна својства (инхибиција раста грам-позитивних, грам-негативних бактерија и гљивица).

Из пулпе „испалих“ млечних зуба деце биће изоловане MSCs, које ће одговарајућим медијумом бити диференциране у правцу одонтогенезе. Из диференцираних одонтобласта ће бити изоловане EVs које ће бити енкапсулиране у биоразградиви хидрогел и коришћене као компонента паста за пуњење канала корена зуба. Регенеративни потенцијал оптимизованих материјала у форми пасте са и без EVs биће одређен *in vitro*, кроз испитивање одонтогене диференцијације MSCs, праћењем минерализације екстрацелуларног матрикса (бојењем помоћу једињења Ализарин Црвени енгл. *Alizarin Red*) и релативне експресије одонтогених гена MSCs након третмана оптимизованим пастама. За испитивање експресије гена од интереса користиће се PCR метода (ланчана реакција полимеразе, енгл. - *Polymerase Chain Reaction*).

5. Очекивани научни допринос

Очекивани научни допринос предложене докторске дисертације огледа се у утврђивању утицаја развијених материјала за пуњење канала корена зуба на биокомпатибилност, адекватан антимикуробни ефекат, интеграцију са зубним ткивом, као и регенеративни потенцијал са циљем лечења упалних процеса пулпе.

Као резултати истраживања могу се очекивати следећи научни доприноси:

- биће развијен поступак синтезе нанокмпозитних прахова на бази калцијум-фосфата и цинк-оксида са добром биоактивношћу, биокомпатибилношћу и антимикуробним својствима;
- биће утврђен утицај наночестичног цинк-оксида у нанокмпозитним праховима на инхибицију раста микроорганизама и цитотоксичност;
- биће развијене пасте на бази наночестичног праха калцијум-фосфата и цинк-оксида;
- биће испитан утицај инкорпорираних EVs у нанокмпозитне пасте на бази калцијум-фосфата и цинк-оксида са енкапсулацијом и без енкапсулације EVs у биоразградиви хидрогел на регенеративни потенцијал;
- биће развијене пасте за пуњење канала корена зуба са регенеративним потенцијалом за подстицање одонтогенезе оштећеног зубног ткива, локалним отпуштањем EVs из биоматеријала на бази калцијум-фосфата и наночестичног цинк-оксида.

6. План истраживања и структура дисертације

Истраживања у овој докторској дисертацији су планирана по следећим фазама:

- преглед и анализа литературно доступних података;
- оптимизација параметара синтезе нанокмпозитних прахова на бази калцијум-фосфата и цинк-оксида и оптимизација садржаја наночестица цинк-оксида у нанокмпозитном праху;
- карактеризација нанокмпозитних прахова: испитивање елементног и фазног састава, морфологије и физичко-хемијских својстава;
- карактеризација биолошких својстава нанокмпозитних прахова: испитивање антимикробних својстава, биоактивности и биокмпатибилности;
- развој пасти за пуњење канала корена зуба на бази наночестичног калцијум-фосфата и цинк-оксида;
- испитивање додатка екстрацелуларних везикула у нанокмпозитне пасте са енкапсулацијом и без енкапсулације EVs у биоразградивом хидрогелу;
- испитивање физичко-хемијских (реологија, угао квашења, хомогеност) и биолошких својстава добијених пасти (антимикробна својства, биокмпатибилност);
- *in vitro* испитивање регенеративног потенцијала нанокмпозитних пасти са и без EVs у индукцији одонтогене диференцијације.

Предложена докторска дисертација ће 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 зубног ткива, структуре, својства и примене биоматеријала на бази калцијум-фосфата, цинк-оксида и екстрацелуларних везикула за репарацију и регенерацију. Детаљним прегледом литературе биће сумирана досадашња истраживања из области регенеративне терапије пулпе и дентина, тренутна ограничења која су се наметнула, као и могућности за превазилажење истих. 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 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 Марије Стевановић, доктора стоматологије, под насловом: „Развој биоматеријала на бази калцијум-фосфата, цинк-оксида и екстрацелуларних везикула за потенцијалну примену у терапији оштећења зубне пулпе“ 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 Марији Стевановић одобри израду докторске дисертације под наведеним насловом. За ментора се предлаже др Ђорђе Јанаћковић, редовни професор Технолошко-металуршког факултета, Универзитета у Београду.

У Београду,
25.01.2022.

ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ

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

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

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

.....
Др Дејан Марковић, редовни професор
Универзитета у Београду, Стоматолошки факултет