

НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ

Предмет: Реферат о урађеној докторској дисертацији **Тамаре З. Матић**

Одлуком бр. 35/255 од 19.09.2024. године, именовани смо за чланове Комисије за преглед и оцену докторске дисертације кандидата **Тамаре З. 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**“.

После прегледа достављене Дисертације и других пратећих материјала и разговора са Кандидатом, Комисија је сачинила следећи

РЕФЕРАТ

1. УВОД

1.1. Хронологија одобравања и израде дисертације

- 11.10.2018. Тамара З. Матић, мастер инжењер технологије, је уписала докторске студије на Катедри за неорганску хемијску технологију Технолошко-металуршког факултета, Универзитета у Београду.
- 30.06.2021. Тамара З. Матић је Наставно-научном већу Технолошко-металуршког факултета Универзитета у Београду предложила тему за израду докторске дисертације под називом „Биоактивни материјали на бази калцијум-фосфата и мезопорозног биостакла допираних јонима магнезијума и/или стронцијума: синтеза, процесирање, карактеризација и примена у биомедицини“.
- 08.07.2021. На седници Наставно-научног већа Технолошко-металуршког факултета, Универзитета у Београду, одлуком бр. 35/175, именована је Комисија за оцену подобности теме и кандидата за израду докторске дисертације у саставу др Ђорђе Вељовић, ванредни професор Технолошко-металуршког факултета Универзитета у Београду, др Рада Петровић редовни професор Технолошко-металуршког факултета Универзитета у Београду, др Ђорђе Јанаћковић, редовни професор Технолошко-металуршког факултета Универзитета у Београду и др Маја Зебић, научни сарадник Стоматолошког факултета Универзитета у Београду.
- 26.08.2021. На седници Наставно-научног већа Технолошко-металуршког факултета, Универзитета у Београду, одлуком бр. 35/212, усвојен је извештај Комисије за оцену подобности теме и кандидата за израду докторске дисертације

и именован ментор др Ђорђе Вељовић, ванредни професор Технолошко-металуршког факултета Универзитета у Београду.

- 28.09.2021. Одлуком бр. 61206-3739/2-21, Веће научних области техничких наука Универзитета у Београду је дало сагласност на предлог теме кандидата Тамаре З. Матић под називом: „Биоактивни материјали на бази калцијум-фосфата и мезопорозног биостакла допираних јонима магнезијума и/или стронцијума: синтеза, процесирање, карактеризација и примена у биомедицини“.
- 19.09.2024. Одлуком бр. 35/255, на седници Наставно-научног већа Технолошко-металуршког факултета Универзитета у Београду, именована је Комисија за оцену докторске дисертације Тамаре З. 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“ у саставу др Ђорђе Јанаћковић, редовни професор Технолошко-металуршког факултета Универзитета у Београду, др Рада Петровић, редовни професор Технолошко-металуршког факултета Универзитета у Београду, др Маја Зебић научни сарадник Стоматолошког факултета Универзитета у Београду и др Лија Римондини, редовни професор Универзитета Источног Пијемонта (*Università del Piemonte Orientale, Novara, Italia*).

1.2. Научна област дисертације

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. Ментор ове докторске дисертације је др Ђорђе Вељовић, ванредни професор Технолошко-металуршког факултета Универзитета у Београду, чија је компетенција за вођење докторске дисертације потврђена на основу искуства и објављених публикација из области којој дисертација припада.

1.3. Биографски подаци о аутору

Тамара Матић, мастер инжењер технологије, рођена је 28. 09. 1994. године у Београду, где је завршила основну школу и Трећу београдску гимназију. 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. Мастер завршни рад под називом „Процесирање и примена денталних инсера 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, под менторством проф. др Ђорђа Вељовића. Положила је све испите предвиђене програмом докторских студија са просечном оценом 10,00.

Добитник је више награда за успех током студија (Панта С. Тутунџић, награда Српског Хемијског друштва), као и за најбољу усмену презентацију на конференцији YUCOMAT 2023 у организацији Друштва за истраживање материјала и за најбољу усмену презентацију на студентском такмичењу из биокерамике у организацији Европског керамичког друштва (*Bioceramics Network Student Contest, European Ceramic Society, ECERS*) 2024.

Од јануара 2019. до октобра 2023. године је била запослена у Иновационом центру Технолошко-металуршког факултета као истраживач приправник односно истраживач сарадник, а од октобра 2023. године је запослена на Технолошко-металуршком факултету као асистент.

Члан је Српског хемијског друштва, Српског друштва за истраживање материјала и Друштва за керамичке материјале Србије. Течно говори енглески и руски језик.

Коаутор је 11 научних радова, једног техничког решења примењеног на националном нивоу, два објављена патента, једне међународне награде за иновацију, као и бројних саопштења штампаних у изводу и целини са националних и међународних скупова. Укупан број цитата научних радова износи 85. Хиршов индекс је $h = 5$.

1.3.1 Стечено научно-истраживачко искуство

Тамара Матић је током мастер и докторских студија стекла научно-истраживачко искуство како у Србији тако и у иностранству.

Током мастер студија 2018. године је боравила 2 месеца на Универзитету у Единбургу, Уједињено Краљевство (*The University of Edinburgh, United Kingdom*) у оквиру ИАЕСТЕ програма где се бавила развојем танких 2Д мембрана на бази металоорганичних мрежа и графен-оксида. Током докторских студија учествовала је у Еразмус+ програму мобилности 2021. године у трајању од 3 месеца на Националном Техничком Универзитету у Атини, Грчка (*National Technical University of Athens, Greece*) у лабораторији за наноматеријале ради усавршавања и израде дела доктората у области 3Д штампања нанокompозитних носача са биокерамичким наночестицама за регенерацију коштаног ткива. У марту 2022. године је учествовала у летњој школи (6

дана) у Тулузу, Француска под називом ”*From laboratory to the market of medical devices*” за коју је добила стипендију организатора са циљем усавршавања у области translације резултата лабораторијских истраживања из области биоматеријала на тржиште. Током 2022. године је у оквиру Excell Mater пројекта боравила 2 месеца на Универзитету Источног Пијемонта у Италији (*University of Eastern Piedmont, Italy*) ради обуке и израде дела докторске дисертације из области испитивања биолошких својстава материјала за примену у биомедицини.

2019. године учествовала је у пројекту Министарства просвете, науке и технолошког развоја Републике Србије „Синтеза, развој технологија добијања и примена наноструктурних материјала дефинисаних својстава“ (ИИИ45019), а од 2020. године до данас на пројектним задацима у оквиру институционално финансираних истраживања од стране Министарства просвете, науке и технолошког развоја, односно Министарства науке, технолошког развоја и иновација (бр. 451-03-68/2020- 14/200287, 451-03-9/2021-14/200287, 451-03-68/2022-14/200287 и 451-03-47/2023-01/200287, 451-03-47/2023-01/200135, 451-03-65/2024-03/200135). У периоду 2019-2022. године је била ангажована и на пројекту Еурека Е!13305 „Иновативна решења за третман отпадних вода које садрже хромате“.

Од јануара 2024. је ангажована на пројекту Фонда за науку Републике Србије под називом *Novel hybrid biomimetic macroporous composites with tuned biodegradability, improved osteointegration and anticancer properties for bone tissue regeneration* (HyBioComBone) у оквиру ког се бави развојем и карактеризацијом неорганских биоактивних честица и 3Д штампаних композитних носача ћелија за регенерацију коштаних дефеката.

2. ОПИС ДИСЕРТАЦИЈЕ

2.1. Садржај дисертације

Докторска дисертација Тамаре З. Матић под називом „Биоактивни материјали на бази калцијум-фосфата и мезопорозног биостакла допираних јонима магнезијума и/или стронцијума: синтеза, процесирање, карактеризација и примена у биомедицини“ написана је на 116 страна, у оквиру којих се налази 66 слика, 14 табела и 226 литературних навода. Докторска дисертација садржи шест целина: Увод, Теоријски део, Експерименталне методе, Резултати и дискусија, Закључак и Литература. Теоријски део је подељен у пет поглавља, Експерименталне методе у осам поглавља и Резултати и дискусија су подељени у шест поглавља. На почетку дисертације дат је Сажетак на српском и енглеском језику. Уз текст дисертације приложен је прилог који чини списак и објашњења коришћених медицинских термина, а такође је приложена биографија аутора као и додаци прописани правилима Универзитета о подношењу докторских теза

на одобравање. По форми и садржају, написана дисертација задовољава све стандарде Универзитета у Београду за докторску дисертацију.

2.2. Кратак приказ појединачних поглавља

У **Уводу** дисертације су дефинисани предмет и циљ истраживања, као и наведени појединачни циљеви докторске дисертације.

Теоријски део дисертације је подељен у пет поглавља (1-5). У оквиру **првог поглавља** анализирана су својства, структура и примена у биомедицини калцијум-фосфата, тј. калцијум-хидроксиапатита и трикалцијум-фосфата. У **другом поглављу** приказана су својства биоактивног стакла са историјским освртом на развој мезопорозног биоактивног стакла (МБАГ). У оквиру овог поглавља описана је и метода микромулзионе технике за добијање МБАГ, која је коришћена у овој дисертацији. У **трећем поглављу** описани су магнезијум и стронцијум као допанти, њихова улога у организму и дат је преглед литературе о утицају моно- и бинарног допирања овим јонима на структуру и својства калцијум-фосфата и мезопорозног биоактивног стакла. У **четвртном поглављу** приказана је анатомија зубног ткива, настанак и третман каријеса, уведен појам денталног инсерта и дат преглед литературе о денталним инсертима на бази калцијум-фосфата за примену као дентинског заменика у стоматологији. У **петом поглављу** приказана је анатомија и физиологија коштаног ткива, објашњени процеси остеогенезе и регенерације коштаног ткива, уведен принцип инжењерства коштаног ткива и дефинисана оптимална својства макропорозних носача за регенерацију коштаног ткива. У оквиру овог поглавља приказане су и методе реплике сунђера и 3Д штампе (маск-стереолитографије), које су коришћене за добијање макропорозних носача ћелија у оквиру ове дисертације.

Део **Експерименталне методе** садржи осам поглавља (6-13). У **шестом поглављу** је описан поступак синтезе наночестица калцијум-фосфата моно- и бинарно допираних јонима стронцијума и/или магнезијума хидротермалном методом на температурама 150-180 °С. У **седмом поглављу** описана је метода синтезе наночестица мезопорозног биоактивног стакла допираног јонима стронцијума и магнезијума микромулзионом сол-гел техником модификованом ултразвучним таласима. **Осмо поглавље** је подељено на три потпоглавља: у првом је описан поступак процесирања контролисано порозних компаката на бази калцијум-фосфата, у другом процесирање макропорозних носача ћелија методом 3Д штампе, а у трећем процесирање макропорозних носача ћелија техником реплике сунђера. **Девето поглавље** је подељено на дванаест потпоглавља у којима су описане методе карактеризације наночестица, компаката контролисане порозности и макропорозних носача ћелија помоћу: скенирајуће електронске микроскопије (СЕМ), енергетске дисперзивне спектроскопије (ЕДС), трансмисионе електронске микроскопије са ЕДС и рендгенске дифракционе анализе. Описана је метода одређивања специфичне површине и мезопорозности МБАГ честица Браунер-Емет-Телер (БЕТ) методом, као и одређивање зета-потенцијала, *in vitro* биоактивности МБАГ. Описан је принцип припреме екстраката МБАГ, одређивање

хемијског састава МБАГ честица и количине отпуштених јона у екстрактима помоћу индуктивно спрегнуте плазме са оптичком емисионом спектрометријом. Даље је описана метода одређивања способности везивања и отпуштања лека ибупрофена са честица МБАГ, као и одређивање садржаја везаног лека помоћу термогравиметријске анализе. Такође, описан је поступак одређивања релативног линеарног скупљања и густине процесираних компаката. У **десетом поглављу** описане су методе испитивања механичких својстава развијених материјала: тврдоће по Викерсу и жилавости лома, и притисне чврстоће. У **једанаестом поглављу** описана су испитивања релевантна за примену денталних инсерата у стоматологији: припрема узорака и тестирање јачине везе на смицање денталних инсерата са рестауративним материјалима, испитивање денталних инсерата као дентинских заменика рестаурацијом екстрахованих зуба. У **дванаестом поглављу** су описана биолошка испитивања: 1) индиректни тест цитокомпатибилности МБАГ честица на матичним мезенхималним ћелијама коштане сржи у 2Д ћелијској култури и ендотелним ћелијама у 3Д ћелијској култури, 2) директни тест цитокомпатибилности макропорозних носача ћелија култивацијом мезенхималних матичних ћелија коштане сржи и ендотелних ћелија унутар носача, 3) испитивање про-остеогеног потенцијала МБАГ честица и макропорозних носача ћелија, 4) примена флуоресцентне микроскопије за квалитативно одређивање вијабилности ћелија и одређивање про-ангиогеног потенцијала МБАГ честица и макропорозних носача. У **тринаестом поглављу** описан је принцип статистичке анализе.

Део **Резултати и дискусија** подељен је у шест поглавља (14-19). У **четрнаестом поглављу** приказани су резултати испитивања наночестица калцијум-фосфата допираних јонима магнезијума и/или стронцијума, синтетисаних на 150 °С. Приказан је утицај моно- и бинарног допирања на морфологију, елементни и фазни састав. Монодопирани прахови су имали монофазну апатитну структуру, док су бинарно допирани били бифазни са појавом β -трикалцијум-фосфата (β -ТЦП), која је постала доминантна са повећањем садржаја магнезијума и укупне количине допаната. Морфологија синтетисаних прахова је зависила од врсте и количине допаната, као и фазног састава: штапићасти облик код прахова где је апатитна фаза доминантна, док је са порастом садржаја β -ТЦП фазе морфологија све више била сферична. У **петнаестом поглављу** испитани су синтеровани компакти контролисане порозности на бази калцијум-фосфата синтетисаних на 150 °С допираних јонима магнезијума и/или стронцијума. Уочено је да бинарно допирање ХАП приликом синтеровања доводи до стабилизације β -ТЦП фазе и одлагања трансформације у α -трикалцијум-фосфат (α -ТЦП) ка вишим температурама. Микроструктура процесираних компаката је значајно зависила од садржаја допаната односно фазног састава, тако да су веће густине имали калцијум-фосфатни компакти са магнезијумом у структури, све до одређеног укупног садржаја допаната који је износио 9 мол.% (n=9). Средња величина зрна монодопираних компаката је била 60% већа у случају допирања стронцијумом него магнезијумом, што је потврдило да магнезијум инхибира раст зрна у ХАП структури. Показано је да симултано допирање јонима стронцијума и магнезијума до укупног садржаја од 10 мол.% доприноси смањењу просечне величине зрна са 0,50 на 0,40-0,45 μm , потпомаже дензификацију и повећава степен релативног скупљања са 16,6% на 17,0-17,8% у

поређењу са стронцијум монодопираним ХАП. Бинарно допирање до 10 мол.% у односу на недопиран и стронцијумом монодопиран ХАП је значајно побољшало тврдоћу материјала (са 3,74 GPa на 4,82-5,02 GPa) као последица различите микроструктуре и фазног састава. Код садржаја допаната преко 10 мол.% дошло је до непотпуне дензификације и добијени материјал је имао малу густину и последично ниске вредности тврдоће по Викерсу (0,69-2,12 GPa). Жилавост лома свих бинарно допираних ХАП (0,94-1,12 MPam^{1/2}) је била слична као код монодопираних (0,94-1,04 MPam^{1/2}). У **шеснаестом поглављу** приказан је утицај параметара синтезе прахова на крајња својства синтерованих компаката на бази калцијум-фосфата. Температура синтезе није утицала значајно на тврдоћу синтерованих недопираних компаката, док је код моно- и бинарно- допираних компаката који садрже 5 мол.% магнезијума разлика температуре од 10 °C имала значајан утицај на тврдоћу по Викерсу. Добијени резултати указују на важност контроле параметара синтезе полазног праха. У **седамнаестом поглављу** приказани су резултати испитивања добијених синтерованих калцијум-фосфатних компаката за примену у стоматологији у виду денталних инсерата. Приказан је утицај допаната у структури на јачину везе инсерата са комерцијално доступним рестауративним материјалима апликованих коришћењем два клиничка протокола: без и са киселинским нагризањем 37% фосфорном киселином. Тиме је оптимизован тип инсерта у виду фазног састава и механичких својстава, тип рестауративног материјала, као и протокол нагризања. Сви монодопирани инсерти су показали вредности јачине везе на смицање у рангу претходно публикованих за дентин. Највиша вредност (15,93 МПа) је добијена код узорка допираног са 5 мол.% магнезијума синтетисаног на 160 °C (Mg5-160). Иако генерално није уочено статистички значајно побољшање јачине везе применом киселинског нагризања, заступљеност адхезивног лома приликом теста на смицање је смањена. Испитана је и јачина везе на смицање бинарно допираног денталног инсерта са адхезивом, која је била значајно већа након киселинског предтретмана у односу на поступак без нагризања (13,53 МПа у односу на 8,37 МПа). Показанао је да нагризањем настају микрошупљине на површини у које пенетрира адхезив чиме је побољшана микромеханичка ретенција. Даље је испитан отпор на лом зуба рестаурираних применом допираних калцијум-фосфатних денталних инсерата новопредложеним протоколом и вредности су биле сличне као у случају зуба рестаурираних конвенционалним протоколом, чиме је потврђено да примена керамичког инсерта није смањила отпорност на лом рестаурације.

У **осамнаестом поглављу** приказани су резултати испитивања наночестица МБАГ, недопираних и бинарно допираних магнезијумом и стронцијумом. Испитана је морфологија, хемијски и елементни састав, површинска и текстуална својства МБАГ. Честице су биле сферне униформне величине, средње величине 118 за недопиране односно 112 nm за допиране, са сличном великом специфичном површином преко 380 m²/g. Допирање МБАГ је утицало на промену облика пора, од црволикних мезопора ка радијално распоређеним дендритним мезопорозним каналима. Потврђена је биоактивност честица МБАГ потапањем у симулирану телесну течност након 7 и 14 дана. Концентрација отпуштених јона у екстрактима МБАГ износила је 57-59 ppm силицијума, 4,5-6 ppm магнезијума, тј. 1,2-1,6 ppm стронцијума, што се касније показало

као нетоксично према матичним ћелијама коштане сржи и ендотелним ћелијама тестирано у 2Д и 3Д култури. Екстракти обе врсте МБАГ честица су статистички значајно повећали вијабилност и стимулисали пролиферацију ендотелних ћелија, међутим није пронађена значајна разлика између допираних и недопираних честица, што је вероватно последица ниске концентрације допаната. Про-ангиогена својства ових честица су потврђена анализом морфологије ендотелних ћелија флуоресцентном микроскопијом, односно њиховом организацијом у тубуле и мреже. Анализирана је и способност везивања и отпуштања лека ибупрофена са честица МБАГ. Добијени тренд је био сличан подацима из литературе, а уочено је да се капацитет везивања смањило након допирања са 15 на 12 мас.%, и да је брзина отпуштања лека била благо повећана вероватно услед присуства радијално распоређених пора код допираних МБАГ честица.

У **деветнаестом поглављу** приказани су резултати испитивања макропорозних носача ћелија. Описана су својства калцинисаних честица недопираног и бинарно допираног калцијум-фосфата са по 3 мол.%, које су даље коришћене за процесирање макропорозних носача ћелија. Биокомпозитни 3Д штампани макропорозни носачи ћелија су добијени маск-стереолитографијом на бази поли(етилен гликол)диакрилата и честица калцинисаног бинарно допираног ХАП. Детаљно су анализирани и керамички макропорозни носачи ћелија добијени методом реплике сунђера на бази: калцијум-фосфата (СаР), бинарно допираног калцијум-фосфата (SrMgCaP), бинарно допираног калцијум-фосфата са честицама МБАГ (BAG), бинарно допираног калцијум-фосфата са честицама бинарно допираног МБАГ (SrMgBAG). Притисна чврстоћа SrMgCaP носача је била значајно већа када је додато 10 мас.% допираних МБАГ честица (1,12 МПа у поређењу са 0,26 МПа), иако је фаворизован настанак α -ТЦП фазе. Већа притисна чврстоћа је била последица елиминације микропорозности у структури носача, услед одвијања синтеровања у присуству течне фазе. Биоактивност носача на бази допираних ХАП и МБАГ је испитана у статичким условима и условима у перфузионом реактору у симулираној телесној течности, и показано је да у статичким условима долази тек до растварања стакласте фазе и зачетка преципитације, док је у физиолошки релевантним условима у перфузионом биореактору уочен настанак кристала ХАП, тј. потврђена биоактивност носача. Како би се ојачала структура керамичког носача, испитано је наношење полимерне превлаке на бази желатина и допираних честица МБАГ и показано је да оваква превлака значајно побољшава притисну чврстоћу SrMgCaP носача са 0,26 на 0,48 МПа. У даљем делу дисертације испитана је примена керамичких носача за култивацију две врсте ћелија - мезенхималних матичних ћелија коштане сржи и ендотелних ћелија, цитокомпатибилност носача, као и њихова про-остеогена и про-ангиогена својства, и показано је да сви биокерамички носачи развијени у овој дисертацији представљају погодне 3Д средине за култивацију ћелија, а да допирање јонима стронцијума и магнезијума, као и инкорпорација честица МБАГ доводи до стимулисања про-ангиогених својстава носача.

У поглављу **Закључак** приказани су најважнији закључци изведени на основу експерименталних резултата изложених у претходним поглављима.

У делу **Литература** наведене су све референце цитиране у докторској дисертацији.

3. ОЦЕНА ДИСЕРТАЦИЈЕ

3.1. Савременост и оригиналност

Последњих деценија допирање калцијум-фосфата и биоактивног стакла биолошки активним јонима се интензивно испитује са циљем стимулације специфичног биолошког одговора у организму након имплантације биоматеријала, попут побољшане адхезије и пролиферације ћелија, стимулације остеогенезе, ангиогенезе и спречавања појаве постоперативних инфекција. 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 биодеграбилност, као и на механичка својства процесираних биоматеријала. Захваљујући томе оптимизацијом садржаја допаната, као и услова синтезе и процесирања, могуће је креирати материјал жељених својстава за одређену примену.

Мезопорозна наночестична биоактивна стакла представљају последњу генерацију сол-гел биоактивних стакала изузетно велике специфичне површине која омогућава бржу ресорпцију у организму, као и симултано отпуштање биолошки активних јона и лекова. Допирањем мезопорозног биоактивног стакла једном или са више врста биолошки активних јона могу се добити мултифункционалне наночестице за примену приликом репарације и регенерације ткива, као и за контролисано отпуштање лекова.

Докторска дисертација мастер инжењера технологије Тамаре З. Матић има савремену тему истраживања која се односи на развој и истраживање биоматеријала на бази допираних калцијум-фосфата и мезопорозног биоактивног стакла за примену у биомедицини за регенерацију и репарацију коштаног и зубног ткива. Материјали развијени у овој дисертацији показали су велики потенцијал за даља испитивања и примену у стоматологији у виду денталних инсерата и у инжењерству коштаног ткива као носача ћелија. У оквиру ове дисертације први пут је предложен протокол за рестаурацију зуба денталним инсертима на бази допираних калцијум-фосфата, као и испитан утицај овакве рестаурације на отпор на лом рестаурираних зуба. Иако се носачи ћелија на бази комбинације калцијум-фосфата и биоактивног стакла интензивно испитују последњих деценија, постоји ограничено података о утицају додатка честица мезопорозног стакла на механичка и биолошка својства носача, што је испитано у овој дисертацији.

На основу опсежног прегледа литературе, може се закључити да су истраживања у оквиру ове докторске дисертације оригинална, као и да се уклапају у светске трендове и указују на значај и актуелност проучаване проблематике.

3.2. Осврт на референтну и коришћену литературу

У докторској дисертацији Тамаре З. Матић, мастер инжењера технологије, цитирано је 226 библиографских јединица које су релевантне у области истраживања и указују на значај научног проблема који се испитује у овој докторској дисертацији. Највећи број коришћене литературе је објављен у претходних 5-10 година, што потврђује актуелност изучаване проблематике у свету. Литература обухвата објављене радове на тему: а) структуре, својстава и примене калцијум-фосфата и мезопорозног биоактивног стакла, са посебним освртом на утицај допирања јонима магнезијума и/или стронцијума, б) примене денталних инсера на бази калцијум-фосфата у стоматологији, в) макропорозних носача хелија за примену у инжењерству коштаног ткива добијене различитим методама на бази керамичких или композитних материјала. У оквиру коришћених литературних навода налазе се и референце кандидата, проистекле из резултата истраживања ове докторске дисертације.

3.3. Опис и адекватност примењених научних метода

Честице калцијум-фосфата су синтетисане хидротермалном методом, а наночестице мезопорозног биоактивног стакла микроемулзионом техником модификованом ултразвучним таласима. Контролисано порозни компакти су добијени пресовањем и синтерованњем праха. Биокомпозитни макропорозни носачи хелија су процесирани методом 3Д штампе (маск-стереолитографије), а керамички макропорозни носачи техником реплике сунђера. Добијени прахови и материјали су окарактерисани применом стандардних метода карактеризације: скенирајуће електронске микроскопије, енергетске дисперзивне спектроскопије (ЕДС), трансмисионе електронске микроскопије са ЕДС и рендгенске дифракционе анализе. Специфична површина и мезопорозност МБАГ честица је одређена Браунер-Емет-Телер методом, *in vitro* биоактивност честица и носача је одређена потапањем у симулирану телесну течност у статичким односно динамичким условима – у перфузионом биореактору који симулира физиолошке услове, хемијски састав МБАГ честица и количине отпуштених јона у екстрактима су одређени помоћу индуктивно спрегнуте плазме са оптичком емисионом спектрометријом, а садржај везаног лека ибупрофена на МБАГ честицама помоћу термогравиметријске анализе. Тврдоће по Викерсу и жилавости лома контролисано порозних синтерованих компаката су одређене помоћу индентера, а притисна чврстоћа носача хелија помоћу кидалице.

Испитивања за примену у стоматологији су рађена у сарадњи са Стоматолошким факултетом, Универзитета у Београду, где су уз етичку дозволу прикупљени екстраховани зуби и вршена препарација кавитета и рестаурација зуба у складу са клинички релевантним протоколима. Предложен је и нови протокол рестаурације зуба са применом денталног инсера на бази допираних калцијум-фосфата, уз претходну оптимизацију типа инсера, типа рестауративног материјала и протокола нагризања испитивањем јачине везе на смицање рестауративног материјала и инсера помоћу

кидалице. Отпор на лом рестаурираних зуба је одређен помоћу кидалице користећи стандардне протоколе за термоциклирање и фиксирање зуба пре тестирања.

Биолошка испитивања су рађена на Универзитету Источног Пијемонта према стандардним протоколима или савременим методама: индиректни тест цитокомпатибилности МБАГ честица са мезенхималним матичним ћелијама коштане сржи у 2Д ћелијској култури и ендотелним ћелијама у 3Д ћелијској култури мерењем метаболичке активности ћелија, директни тест цитокомпатибилности макропорозних носача ћелија култивацијом поменутих ћелија унутар носача и мерењем њихове метаболичке активности, испитивање про-остеогеног потенцијала МБАГ честица анализом активности алкалне фосфатазе и минерализације екстрацелуларног матрикса бојењем ализарин црвеном С бојом, као и про-остеогеног потенцијала макропорозних носача ћелија анализом експресије гена од интереса. За квалитативно одређивање вијабилности ћелија унутар носача и одређивање про-ангиогеног потенцијала МБАГ честица и макропорозних носача ћелија коришћен је савремени флуоресцентни микроскоп за анализу 3Д средине који омогућава анализу ћелија унутар материјала – *Thunder Imager Live Cell & 3D Assay*.

3.4. Примењивост остварених резултата

Биоматеријали на бази калцијум-фосфата и биоактивног стакла се интензивно испитују за примену 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 ањонских примеса у структури за које је показано да имају значајну улогу у процесу формирања, раста и ремоделовања костију.

У оквиру ове дисертације је приказан утицај допирања јонима стронцијума и/или магнезијума на структуру и својства калцијум-фосфата и мезопорозног биоактивног стакла. Показан је утицај температуре синтезе прахова на својства синтерованих материјала, односно важност контроле параметара синтезе у процесу производње. Предложен је нови протокол за рестаурацију великих кавитета зуба у стоматологији применом допираних калцијум-фосфатних денталних инсерата у комбинацији са комерцијално доступним рестауративним материјалима ради смањења непожељне полимеризационе контракције. Резултати добијени у оквиру ове дисертације указују на потенцијалну примену магнезијумом допираних калцијум-фосфатних инсерата у стоматологији.

Поред тога, резултати испитивања процесираних керамичких носача ћелија на бази комбинације допираног калцијум-фосфата и допираног мезопорозног биоактивног

стакла су показали погодну средину за адхезију и пролиферацију ћелија уз стимулацију ангиогенезе. Присуство стакласте фазе је утицало и на дензификацију, што је довело до значајног повећања притисне чврстоће. Овакви носачи ћелија би могли наћи примену у инжењерству коштаног ткива, а показано је и да се њихова механичка својства могу додатно побољшати наношењем биокompatитне превлаке.

Резултати и закључци изнети у овој дисертацији значајни су за даљи развој и потенцијалну примену материјала на бази допираних калцијум-фосфата и биоактивног стакла у биомедицини.

Резултати добијени у истраживањима у оквиру ове докторске дисертације верификовани су објављивањем радова у часописима међународног значаја, као и презентовањем добијених резултата на међународним и националним научним скуповима.

3.5. Оцена достигнутих способности кандидата за самостални научни рад

У свом досадашњем истраживачком раду кандидат Тамара З. Матић, мастер инжењер технологије, показала је стручност и самосталност у претраживању и коришћењу научне литературе, планирању и реализацији експеримената, обради и анализи добијених података, дискусији резултата и припреми публикација и патентних пријава. Комисија је на основу досадашњег залагања и постигнутих резултата, као и на основу поднете докторске дисертације, утврдила да кандидат поседује све квалитете неопходне за самостални научно-истраживачки рад.

4. ОСТВАРЕНИ НАУЧНИ ДОПРИНОС

4.1. Приказ остварених научних доприноса

Научни доприноси резултата истраживања, остварени у оквиру ове докторске дисертације у области биокерамичких материјала се огледају у следећем:

- утврђен је утицај садржаја јона стронцијума и магнезијума засебно и истовремено присутних у структури калцијум-фосфата на морфологију, фазни и елементни састав синтетисаних прахова, као и на микроструктуру и механичка својства синтерованих материјала;
- утврђен је утицај бинарног допирања мултифункционалних наночестица мезопорозног биоактивног стакла за истовремено локално отпуштање лекова и биолошки активних јона на морфологију, фазни састав, физичко-хемијска и биолошка својства.

- развијени су дентински заменици (дентални инсерти) на бази калцијум-фосфата допираних јонима магнезијума и/или стронцијума за примену у рестауративној стоматологији, утврђена њихова јачина везе са комерцијално доступним рестауративним материјалима, предложен нови протокол за рестаурацију великих кавитета зуба применом денталних инсерата и утврђен утицај новог протокола на отпор на лом рестаурираних зуба;
- развијени су макропорозни носачи ћелија за стимулисану регенерацију коштаног ткива на бази калцијум-фосфата и наночестица мезопорозног биостакла, доказана је могућност култивације мезенхималних матичних и ендотелних ћелија унутар развијених носача, про-остеогена и про-ангиогена својства носача и потврђена њихова потенцијална примена у инжењерству коштаног ткива;
- потврђена је могућност побољшања механичких својстава добијених макропорозних носача ћелија наношењем биокompatibilне превлаке на бази желатина и честица МБАГ;

4.2. Критичка анализа резултата истраживања

Резултати проистекли из ове докторске дисертације пружају значајне информације о утицају допирања јонима стронцијума и/или магнезијума на структуру и својства калцијум-фосфата и мезопорозног биоактивног стакла за примену у биомедицини. Показано је да дентални инсерти на бази допираних калцијум-фосфата могу наћи примену у рестауративној стоматологији за испуну великих кавитета зуба. Развијене су мултифункционалне наночестице мезопорозног биоактивног стакла допираног стронцијума и магнезијума за истовремено локално отпуштање лекова и биолошки активних јона. Развијени макропорозни носачи ћелија на бази допираних калцијум-фосфата и мезопорозног биоактивног стакла су се показали као погодне 3Д средине за култивацију ћелија и потврђена је њихова потенцијална примена у инжењерству коштаног ткива.

4.3. Верификација научних доприноса

Кандидат Тамара З. Матић је резултате свог истраживања током израде ове дисертације потврдила објављивањем радова у часописима међународног значаја и саопштењима на научним скуповима међународног и националног значаја. Из ове докторске дисертације проистекли су следећи резултати: два рада објављена у врхунским међународним часописима (M21), један рад у истакнутом међународном часопису (M22) и два саопштења са скупа међународног значаја штампана у целини (M33), једанаест саопштења са скупа међународног значаја штампана у изводу (M34) и објављене једне патентне пријаве на националном нивоу (M94).

Радови M20 и M33 категорије настали као резултат истраживања датих у овој тези:

Радови у врхунским међународним часописима (M21):

1. **Matić T.**, Ležaja Zebić M, Miletić V., Petrović R., Janačković Đ., Veljović Đ.: Sr, Mg co-doping of calcium hydroxyapatite: Hydrothermal synthesis, processing, characterization and possible application as dentin substitutes, - *Ceramics International*, Vol 48, No 8, 2022, pp. 11155 – 11165, IF (2022) = 5,2, ISSN 0272-8842 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ceramint.2021.12.335>
2. **Matić T.**, Daou F., Cochis A., Barać N., Ugrinović V., Rimondini L., Veljović Đ.: Multifunctional Sr,Mg-doped mesoporous bioactive glass nanoparticles for simultaneous bone regeneration and drug delivery, - *International Journal of Molecular Sciences*, Vol. 25, No. 15, 2024, 8066, IF (2023) = 4,9, ISSN 1661-6596 DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms25158066>

Радови у истакнутим међународним часописима (M22):

1. **Matić T.**, Ležaja Zebić M, Miletić V., Trajković I., Milošević M., Racić, A., Veljović Đ.: Hydroxyapatite-based dental inserts: microstructure, mechanical properties, bonding efficiency and fracture resistance of molars with occlusal restorations, - *Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials*, Vol. 112, No. 1, 2023, e35331, IF (2023) = 3,2, ISSN 1552-4973 DOI: <https://doi.org/10.1002/jbm.b.35331>

Саопштења са међународних скупова штампана у целини (M33):

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

5. ЗАКЉУЧАК И ПРЕДЛОГ

На основу свега наведеног Комисија сматра да докторска дисертација кандидата **Тамаре З. 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**“ представља значајан и оригиналан научни допринос у датој области, што је и потврђено објављивањем радова у часописима међународног значаја. Предмет и циљеви који су постављени су јасно наведени и у потпуности остварени. Комисија је мишљења да ова докторска дисертација испуњава све захтеване критеријуме као и да је кандидат током израде дисертације показао научно-истраживачку способност у свим фазама израде дисертације.

Имајући у виду квалитет, обим и научни допринос постигнутих и приказаних резултата, Комисија предлаже Наставно-научном већу Технолошко-металуршког факултета Универзитета у Београду, да прихвати овај Реферат, пружи на увид јавности поднету докторску дисертацију под називом „**Биоактивни материјали на бази калцијум-фосфата и мезопорозног биостакла допираних јонима магнезијума и/или стронцијума: синтеза, процесирање, карактеризација и примена у биомедицини**“ кандидата **Тамаре З. Матић**, мастер инжењера технологије, у законом предвиђеном року, као и да Реферат упути Већу научних области техничких наука Универзитета у Београду и да након завршетка процедуре позове кандидата на усмену одбрану дисертације пред Комисијом у истом саставу.

У Београду, 25.09.2024. године

ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ:

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

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

др Маја Зебић, научни сарадник
Универзитета у Београду, Стоматолошки факултет

др Лија Римондини, редовни професор
Универзитета у Источном Пијемонту,
(*Università del Piemonte Orientale, Novara, Italia*)