

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА
НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ

ПРИМЉЕНО: 26.10.17			
Организација	Број	Датум	Вређност
05	12585/4-4		

1. Одлука Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу

Одлуком Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу, број IV-03-689/34 од 05.07.2017. године именовани су чланови комисије за оцену научне заснованости теме докторске дисертације кандидата **Николе Сјеробабина** под називом:

„Кинетика остеоинтеграције високопорозних материјала на бази хидроксиапатита у процесу зарастања коштаног дефеката“

На основу одлуке Већа за медицинске науке, формирана је комисија у саставу:

1. **Проф. др Драгче Радовановић**, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Хирургија*, председник;
2. **Проф. др Слободан Милисављевић**, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Хирургија*, члан
3. **Проф. др Дејан Марковић**, редовни професор Стоматолошког факултета Универзитета у Београду за ужу научну област *Дечја и превентивна стоматологија*, члан
4. **Проф. др Татјана Кањевац**, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Дечја и превентивна стоматологија*, члан
5. **Доц. Др Драган Газивода**, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Орална хирургија*, члан

На основу увида у приложену документацију, Комисија подноси Наставно-научном већу Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу следећи:

2. Извештај о оцени научне заснованости теме докторске дисертације

Кандидат **Никола Сјеробабин** испуњава све услове предвиђене Законом о високом образовању и Статутом Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за израду докторске дисертације.

2.1. Кратка биографија кандидата

Никола Сјеробабин је рођен 1968. У Београду где је завршио основну и средњу школу и уписао Медицински факултет. Као академски и атлетски стипендиста је после треће године Медицинског факултета наставио студије на Институту за технологију на Флориди, САД, где је 1995. дипломирао на два смера Факултета биолошких наука: Молекуларна биологија и Биологија мора. По повратку у Србију је уписао Стоматолошки факултет Универзитета у Београду, дипломирао 2000. и по завршеном једногодишњем обавезном стажу уписао специјализацију из Максилофацијалне хирургије на Војномедицинској академији (ВМА) у Београду. На настављеним студијама на Медицинском факултету је дипломирао 2005. а специјализацију завршио 2006. По завршетку специјализације се запослио на ОРЛ клиници КБЦ „Др Драгиша Мишовић – Дедиње“. У раздобљу 2007.-2010. у току реновирања КБЦ-а волонтирао на Клиници за пластичну и реконструктивну хирургију и опекотине на ВМА. По завршетку реновирања наставља радни ангажман у матичној кући. Редовно учествује и презентује радове на домаћим и међународним конгресима из максилофацијалне, ОРЛ и пластичне хирургије. 2007. провео два месеца на усавршавању на Универзитетској клиници за максилофацијалну хирургију у Келну, Немачка. На ВМА се усавршавао на двомесечном курсу из микроваскуларне реконструктивне хирургије главе и врата.

2.2. Наслов, предмет и хипотезе докторске тезе

Наслов: Кинетика остеоинтеграције високопорозних материјала на бази хидроксиапатита у процесу зарастања коштаных дефеката

Предмет: Испитивање механизма и брзине остеоинтеграције високопорозних композитних материјала на бази хидроксиапатита на које је нанет танки филм

остеоиндуктивних полимера (PLGA и PEI) у раним фазама зарастања коштаних дефеката на основу *in vitro* тестова цитотоксичности на ћелијској култури фибробласта L929, генотоксичности (Комет тест), остедензитометрије и *ex vivo* хистолошке анализе.

Хипотезе: Порозни хидроксиапатит добијен модификованом хидротермалном методом у комбинацији са PLGA или PEI превлаком поседује добре механичке и морфолошке карактеристике (сличне природној кости), биокомпатибилност и не испољава токсична својства.

Порозни хидроксиапатит добијен модификованом хидротермалном методом у комбинацијиса PLGA или PEI превлаком омогућава бржу остеинтеграцију у поређењу са BioOss-ом, који је изабран као златни стандард.

2.3. Испуњеност услова за пријаву теме докторске дисертације

Кандидат, др Никола Сјеробабин, је објавио рад у часопису категорије M23, у коме је први аутор, чиме је стакао услов за пријаву теме докторске дисертације:

Sjerobabin NI, Colovic BM, Petrovic M, Markovic D, Zivkovic S, Jokanovic VR. Cytotoxicity investigation of a new hydroxyapatite scaffold with improved structural design. *Srp Arh Celok Lek.* 2016; 144(5-6): 280-287. **M23**

2.4. Преглед стања у подручју истраживања

Коштани дефекти могу да настану као последица болести, повреда, инфекција или операција. Кости штите органе грудне дупље и централног нервног система, остварајући истовремено значајну улогу у стварању неких ћелија крви, као и у хомеостази фосфатних јона и калцијума. У хирургији максилофацијалне регије кости поред наведених улога, оне имају и естетски значај. Методе реконструкције дефеката укључују имплантационе или трансплантационе материјале људског, животињског и вештачког порекла, подразумевају механичку поуну дефеката кости материјалима који својим остеоиндуктивним, остеоиндуктивним и остеогенетским карактером омогућавају стварање нове кости или њено ефикасније зарастање. У последњих 40 година је развијен велики број биоматеријала на бази калцијум фосфата, али мало их је показало механичка и биолошка својства, која би

им обезбедила озбиљнији клинички значај у санирању коштаних дефеката због њихове ограничене остеокондуктивности и најчешће потпуног одсуства остеоиндуктивности. Уочени недостаци се данас покушавају превазићи модификацијом површине, односно наношењем танких превлака остеоиндуктивних полимера типа полилактид-когликолида (PLGA) и полиетиленимина (PEI), и/или остеогених ћелија на синтетичке биоматеријале. Истраживања која се односе на коришћење композитних ћелијских носача на бази порозног хидроксиапатита на чијој површини је смештен танки филм PLGA који је служио у датом истраживању као сигнални молекул, док је керамички део скафолда дизајниран тако да буде по својој укупној порозности и расподели величине пора што сличнији природној кости, су показала да је морфологија површине овако дизајнираних композитних материјала погодна за адхерирање ћелија и њихову даљу пролиферацију, а самим тим и за примену у ткивном инжењерству.

2.5. Значај и циљ истраживања

Одрђивањем брзине остеоинтеграције у почетним стадијумима зарастања костију, за коју се очекује да премаши брзину интеграције BioOss-а који се данас најшире користи у клиничкој пракси као заменик кости, стећи ће се бољи увид у механизам минерализације кости кроз време, а тиме и допринети даљем развоју инжењерства коштаног ткива у целости.

2.6. Веза истраживања са досадашњим истраживањима

Од посебног значаја за ову дисертацију су претходно спроведена истраживања која се односе на коришћење композитних ћелијских носача на бази порозног хидроксиапатита на чијој површини је смештен танки филм PLGA као и порозног хидроксиапатита добијеног модификованом хидротермалном методом у комбинацији са метформином, а која су показала да је морфологија површине овако дизајнираних композитних материјала погодна за адхерирање ћелија и њихову даљу пролиферацију, а самим тим и за примену у ткивном инжењерству.

2.7. Методе истраживања

2.7.1 Врста студије

У питању је експериментална студија на животињама *in vivo* и на материјалу хуманог порекла *in vitro*.

2.7.2. Популација која се истражује

Истраживања *in vivo* биће изведена на анималном моделу новозеландских белих кунића, сагласно процедурама дефинисаним одговарајућим ISO стандардима. У истраживање ће бити укључено, сходно потребама за статистичком анализом, 15 животиња оба пола, старости око 4 месеца, телесне тежине око 3 килограма. Животиње су узгајане у појединачним кавезима и контролисаној средини, условима (дан/ноћ), уз сталну професионалну негу техничара и доктора ветеринарске медицине у Одељењу за експерименталну хирургију и узгој лабораторијских животиња ИМИ-ВМА регистровано од стране Управе за ветерину, Министарства пољопривреде и заштите животне средине. Животиње су храњене потпуном крмном смешом (ПКС) произведеном у Ветеринарском заводу Суботица.

2.7.3. Узорковање

У хируршкој сали Одељења за експ. хир. ИМИ-ВМА под директним надзором др ветеринарске медицине у општој дисоцијативној анестезији комбинацијом хилазина и золетила у трајању од 100 (сто) минута животиње ће бити жртвоване регистрованим препаратом за намену еутаназije Т61 i.v. У току хируршке процедуре са обе стране калварија по четири дефекта пуне дебљине и надкритичне величине од 6 mm биће направљено одговарајућим трепан борерима, а потом ће се рандомизирано дефекти испуњавати испитиваним материјалом.

2.7.4. Варијабле

Независне варијабле: У оквиру ове дисертације биће коришћен порозни хидроксиапатит добијен методом модела полимерне пене на бази полиуретана и суспензије честица хидроксиапатита синтетисаног хидротермалним поступком у присуству полиетлиен винил ацетат/версатата, на који је након тога нанет танки филм PLGA или PEI-а. Оба материјала су произведена у Лабораторији за материјале Института за нуклеарне науке у Винчи од стране тима Dr sc. Вукомана Јокановића. Поред тога, током студије ће се користити и

депротеинизовани говеђи коштани материјал BioOss R произвођача Geistlich AG, Wolhusen, Switzerland, као златни стандард.

Зависне варијабле у овој студији су заправо фактори који дефинишу брзину остеоинтеграције испитиваних материјала укључујући посебно одговор имунолошког система, фиброплазију, ангиогенезу и степен минерализације, укључујући и структуру добијене кости. Ови фактори ће бити утврђени на основу *in vitro* испитивања биокompatбилности материјала, односно цитотоксичности на ћелијској култури фибробласта L929 користећи МТТ, LDH тест и инвертну микроскопију, као и Коменовим тест генотоксичности, остедензитометријом и хистолошком анализа (*in vivo*).

2.7.5. Снага студије и величина узорка

Снага студије и величина узорка је дефинисана на основу сличног истраживања у коме је испитивана биолошка активност композитних ћелијских носача на бази хидроксиапатита у дужем временском интервалу. Тако, за потребе *in vivo* истраживања ће бити коришћено 15 новозеландских белих кунџа оба пола, старости око 4 месеца, телесне тежине око 3 килограма, у складу са процедурама дефинисаним одговарајућим ISO стандардима. У току хируршке процедуре биће направљено по четри дефекта пуне дебљине и надкритичне величине од 6 мм са обе стране калварија, који ће се потом рандомизирано испуњавати испитиваним материјалом. Као позитивна контрола користиће се депотеинизовани говеђи коштани материјал (BioOss R, грануле 0,25 – 1,0 mm величине, Geistlich AG, Wolhusen, Switzerland) а као негативна контрола празан простор. Дизајн имплантације и рандомизациона шема биће у складу са Латин блок дизајном (Latin square block design, Statistical Analysis system, 1989). Период оцењивања након 3, 6 и 9 недеља, чини студију са 60 (15 зечева са 4 по дефекта на калваријама) узорака.

2.7.6. Статистичка обрада података

Сва истраживања подразумевају одговарајућу статистичку обраду резултата којим би се утврдила њихова релевантност. У ту сврху биће резултати представљени са средњом

вредношћу \pm стандардна девијација (SD). Разлике између појединих материјала (независних узорака) биће анализирани применом "One-way Analysis of Variance (ANOVA) и Студентовог Т теста. За статистичку анализу биће примењен SPSS статистички софтвер, верзија 15.0 (SPSS, Chicago, Illinois). Све вредности мање од 0.05 сматраће се значајним.

2.8. Очекивани резултати докторске дисертације

На основу добијених резултата утврдиће се биокомпатибилност материјала у најширем смислу речи. Посебно важан резултат даће брзина остеоинтеграције, за коју се очекује да значајно премаши брзину код BioOss-а као златног стандарда и материјала који се данас најшире користи у клиничкој пракси као заменик кости.

Очекивани резултат даће комплетну слику брзине минерализације кости кроз време, што ће дати предвидивост у брзини очекиваног формирања нове кости, која је изузетно значајна за даље поступке који укључују имплантацију металних импланата. Кинетика остеоинтеграције истраживана у овако раним фазама остеоинтеграције, у потпуности даће слику датог материјала, као потенцијалног новог заменика кости, а њено упоређење са BioOss-ом показаће све његове очекиване предности на основу претходних истраживања на датом материјалу.

Формулација са PEI је потпуно нова и њен ефекат биће посебно истраживан у оквиру ове дисертације.

2.9. Оквирни садржај докторске дисертације

У оквиру ове дисертације биће дата компаративна алназа кинетике остеоинтеграције различитих материјала у процесу зарастања коштаног дефеката, и то: високопорозних материјала на бази хидроксиапатита добијеног методом модела полимерне пене на бази полиуретана и суспензије честица хидроксиапатита синтетисаног хидротермалним поступком у присуству полиетлиен винил ацетат/версатата, на који је након тога нанет танки филм PLGA или PEI-а и депротеинизованог говеђег коштаног материјала под називом BioOss (Geistlich AG, Wolhusen, Switzerland), који се користи као златни стандард. Корелацијом резултата цитотоксичности, генотоксичности, остедензитометрије и хистолошке анализе са структурним и морфолошких карактеристикама испитиваних

материјала стећиће се увид у кинетику и механизам настајања нове кости кроз време и на основу тога дати оцена о биоприхватљивости испитиваних материјала за потенцијлна клиничка истраживања.

3. Предлог ментора

За метора ове докторске дисертације се предлаже се Доц. Др Милан Петровић, доцент Стоматолошког факултета Универзитета у Београду, за ужу научну област Максилофацијална хирургија.

Доц. Др Милан Петровић поседује стручне и научне компетенције које су комплементарне са предметом истраживања и испуњавају услове за менторе докторских дисертација у складу са стандардом 9. за акредитацију студијских програма докторских академских студија на високошколским установама.

3.1. Компетентност ментора

Радови доц. др Милана Петровића који су у вези са темом докторске дисертације:

1. Vukadinovic M, Jezdic Z, **Petrovic M**, Medenica LM, Lens M. Surgical management of squamous cell carcinoma of the lip: analysis of a 10-year experience in 223 patients. *J Oral Maxillofac Surg.* 2007; 65(4): 675-9.
2. Golubović M, Asanin B, Jelovac D, **Petrović M**, Antunović M. [Correlation between disease progression and histopathologic criterions of the lip squamous cell carcinoma]. *Vojnosanit Pregl.* 2010; 67(1): 19-24.
3. Golubović M, **Petrović M**, Jelovac DB, Nenezić DU, Antunović M. Malignant ameloblastoma metastasis to the neck--radiological and pathohistological dilemma. *Vojnosanit Pregl.* 2012 May;69(5):444-8.
4. Miković ND, Lazarević MM, Tatić Z, Krejović-Trivić S, **Petrović M**, Trivić A. Radiographic cephalometry analysis of condylar position after bimaxillary osteotomy in patients with mandibular prognathism. *Vojnosanit Pregl.* 2016; 73(4): 318–325.
5. Čolović B, Marković D, **Petrović M**, Jokanović V. Two-step hydrothermal synthesis of nano hydroxyapatite particles and their characterization. *Journal of Optoelectronics and Advanced Materials.* 2014; 16(11-12): 1356-1360.

4. Научна област дисертације

Медицина. Изборно подручје: Клиничка и експериментална хирургија

5. Научна област чланова комисије

1. **Проф. др Драгче Радовановић**, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Хирургија*, председник;
2. **Проф. др Слободан Милисављевић**, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Хирургија*, члан
3. **Проф. др Дејан Марковић**, редовни професор Стоматолошког факултета у Универзитета у Београду за ужу научну област *Дечја и превентивна стоматологија*, члан
4. **Проф. др Татјана Кањевац**, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Дечја и превентивна стоматологија*, члан
5. **Доц. Др Драган Газивода**, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Орална хирургија*, члан

ЗАКЉУЧАК И ПРЕДЛОГ КОМИСИЈЕ

На основу досадашњег научно-истраживачког рада кандидат, др Никола Сјеробабин, испуњава све услове за одобрење теме и израду докторске дисертације. Предложена тема је научно оправдана и оригинална, дизајн истраживања прецизно постављен и дефинисан, а научна методологија јасна и прецизна.

Комисија предлаже Научно-наставном већу Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу да прихвати тему докторске дисертације кандидата Николе Сјеробабина, под називом **„Кинетика остеоинтеграције високопорозних материјала на бази хидроксиапатита у процесу зарастања коштаних дефеката“** и одобри њену израду.

ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ

Проф. др Драгче Радовановић, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Хирургија*, председник

Проф. др Слободан Милисављевић, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Хирургија*, члан

Проф. др Дејан Марковић, редовни професор Стоматолошког факултета Универзитета у Београду за ужу научну област *Дечја и превентивна стоматологија*, члан

Проф. др Татјана Кањевац, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Дечја и превентивна стоматологија*, члан

Татјана Кањевац

Доц. Др Драган Газивода, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Орална хирургија*, члан

Драган Газивода

У Крагујевцу, 19.07.2017. године