

		13-01-20	
05	175/2-2		

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ

ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА

НАСТАВНО- НАУЧНОМ ВЕЋУ

### 1. Одлука Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу

Одлуком Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу, број 01-12636/3.4, од 31.11.2019. године, именовани су чланови комисије за оцену научне заснованости теме докторске дисертације кандидата др **Милице Петровић** под називом:

**„Испитивање ефикасности акрилата модификованог антигљивичним супстанцама у спречавању колонизације протеза гљивама рода *Candida*“**

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

1. **Проф. др Раде Живковић**, ванредни професор Стоматолошког факултета Универзитета у Београду за ужу научну област Клиничке стоматолошке науке, председник
2. **Проф. др Сузана Оташевић**, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Нишу за ужу научну област Микробиологија и имунологија, члан
3. **Доц. др Слађана Павловић**, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Микробиологија и имунологија, 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

#### 2.1. Кратка биографија кандидата

Др Милица Петровић је рођена 21. јануара 1982. године у Врању. Основну школу „Вук Караџић“ завршила је у Врању. Средњу медицинску школу „Сестре Нинковић“ завршила је у Крагујевцу са одличним успехом. Медицински факултет Универзитета у Нишу завршила је 2008. године са просечном оценом 9.59. Докторанд је на Факултету Медицинских наука, Универзитета у Крагујевцу, изборно подручје Истраживања у стоматологији. У току докторских студија, била је

стипендиста Министарства за науку и технолошки развој Републике Србије. Као стипендиста Швајцарске владе - Swiss Government Excellence Research Scholarships, била је ангажована као истраживач на Институту за материјале, Политехничког Универзитета у Лозани у Швајцарској (Ecole Polytechnique Fédérale de Lausanne, Institut des Matériaux, Laboratoire de Technologie des Poudres). Од марта 2017. године изабрана је у звање истраживач-приправник. Као стоматолог ради у Дому здравља у Нишу од априла 2018. године. Учествовала је на већем броју домаћих и међународних научних и стручних скупова. Одлично говори енглески језик. Завршила је основни ниво француског и норвешког језика.

## 2.2. Наслов, предмет и хипотеза докторске дисертације

**Наслов:** „Испитивање ефикасности акрилата модификованог антигљивичним супстанцама у спречавању колонизације протеза гљивама рода *Candida*“

**Предмет** Модификација хладнополимеризујућег акрилата за подлагање зубних протеза додатком антигљивичних супстанци: фарнезола, ундецилеинске киселине или комбинације фарнезол-ундецилеинска киселина у различитим концентрацијама. Извршити физичко-хемијску карактеризацију материјала и испитати његову цитотоксичност и антигљивични ефекат на гљиве референтног соја врсте *C. albicans* ATCC 90028.

**Хипотеза:** Додатак различитих концентрација антигљивичних супстанци фарнезола, ундецилеинске киселине и комбинације фарнезол-ундецилеинска киселина у хладнополимеризујући акрилат не ремети физичко-хемијски и биолошки квалитет акрилатног материјала за подлагање зубних протеза, а смањује колонизацију и формирање биофилма врсте *C. albicans* ATCC 90028 на плочастој зубној протези. Комбинација фарнезол-ундецилеинска киселина омогућује примену нижих концентрација ових супстанци за постизање антигљивичног ефекта хладнополимеризујућег акрилата у периоду од 12 дана, што може да га чини ефикасним у терапији протезног стоматитиса узрокованог врстом *C. albicans*.

## 2.3. Испуњеност услова за пријаву теме докторске дисертације

Кандидат др Милица Петровић је као први аутор публиковала рад објављен у целини у часопису категорије M21, под називом

**Petrović M**, Bonvin D, Hofmann H, Mionić Ebersold M. Fungicidal PMMA-Undecylenic Acid Composites. International Journal of Molecular Sciences 2018;19(1):184.

## 2.4. Преглед стања у подручју истраживања

Протезни стоматитис је веома честа инфекција усне дупље носилаца мобилних зубних протеза а код више од 65% пацијената узрочник су гљиве рода *Candida*. Најчешће изоловани патоген, врста *C. albicans*, је диморфна гљива која се, у зависности од услова средине, развија у два морфолошка облика: као квасница (једноћелијска форма раста) и као хифа (вишећелијска форма раста). Хифе имају најзначајнију улогу у инвазији ткива и формирању биофилма. Ношење протезе је предиспонирајући фактор за размножавање гљива у усној дупљи и генезу оралне кандидозе. Протеза је израђена од акрилата који је погодан супстрат за клонизацију гљива због хидрофобности и храпавости површине као и електростатичких интеракција. Гљиве адхерирају за површину протезе и формирају биофилм, који представља структурну организацију микроорганизама на абиотској или биотској подлози који се окружују екстрацелуларним матриksom који сами продукују. Како су чврсто причвршћени за површину и заштићени екстрацелуларним матриksom, микроорганизми су отпорнији на антимикуробне лекове. Протеза колонизирана квасницама постаје сталан извор инфекције, доприноси сталном развоју протезног стоматитиса, вршећи реинфекцију оралне слузокоже са којом је у непосредном контакту. Конвекционална терапијска процедура протезног стоматитиса изазваног врстом *C. albicans* обухвата дезинфекцију протеза и примену локалне и системске терапије антигљивичним лековима. Локална апликација и/или примена системских антимикутика често је неефикасна услед немогућности продора ефективне концентрације антигљивичног лека у биофилм, као и због ниже осетљивости или резистенције гљиве на примењени антимикутик.

## 2.5. Значај и циљ истраживања

### Значај студије

Планираним истраживањем, односно модификацијом акрилата антигљивичним супстанцама побољшала би се биолошка и антигљивична својства модификованих акрилата услед смањене колонизације мобилних тоталних протеза гљивама врсте *C. albicans*, што би омогућило нове стратегије у третману *Candida*-протезног стоматитиса.

### Циљ студије

Основни циљ овог истраживања је да се изврши модификација хладнополимеризујућег акрилата за подлагање зубних протеза додатком антигљивичних супстанци: фарнезола,

ундецилеинске киселине или комбинације фарнезол-ундецилеинска киселина, изврши физичко-хемијска карактеризација материјала и испита његова цитотоксичност и антигљивични ефекат.

Ради остваривања циља студије, дефинисани су следећи експериментални задаци:

- 1) Извршити модификацију хладнополимеризујућег акрилата за подлагање зубних протеза додатком антигљивичних супстанци: фарнезола, ундецилеинске киселине и комбинације фарнезол-ундецилеинска киселина;
- 2) Испитати потенцијалну цитотоксичност модификованог акрилата;
- 3) Испитати промену својства квашења површине модификованог акрилата;
- 4) Испитати *in vitro* осетљивост референтног соја *C. albicans* ATCC 90028 према модификованом акрилату у коме је фарнезол, ундецилеинска киселина у концентрацији 3%, 6%, 9%, 12% и комбинација фарнезол-ундецилеинска киселина у укупној концентрацији 3%, 6%, 9% у 3 временска интервала након припреме материјала: одмах након припреме, шестог дана, дванаестог дана;
- 5) Испитати ефекат модификованог акрилата на редукцију метаболички активних сесилних ћелија (адхерираних за површину материјала) и планктонских (неадхерираних) ћелија референтног соја *C. albicans* ATCC 90028, у 3 временска интервала након припреме материјала: одмах након припреме, шестог дана, дванаестог дана;
- 6) Утврдити постојање корелације између својства квашења површине модификованог акрилата и антигљивичне активности површине модификованог акрилата;
- 7) Упоредити антигљивична својства модификованих акрилата фарнезолом, ундецилеинском киселином и комбинацијом ових супстанци;
- 8) Испитати утицај ундецилеинске киселине, фарнезола и њихове комбинације на форму раста референтног соја *C. albicans* ATCC 90028 .

## **2.6. Веза истраживања са досадашњим истраживањима**

Покушаји решавања проблема у терапији протезног стоматитиса последњих година дефинишу истраживања усмерена на модификацију акрилатних материјала антимикуробним супстанцама са циљем да се побољшају њихова антимикуробна својства и онемогући или смањи процес формирања биофилма на самој протези. Претходна истраживања инкорпорације антимикутика:

флуконазола, хлорхексидина, амфотерицина Б, нистатина у акрилат показују побољшање антигљивичних својстава акрилата. Скорије студије показују да додаток наночестица сребра у акрилат испољава јака антигљивична својства акрилата. Међутим, агрегације наночестица сребра у акрилату и миграција честица сребра из протезе су нежељени ефекти и онемогућавају употребу оваквих материјала. Такође, због све чешће резистенције гљива на антимицотике, као и нежељених (хепатотоксичних и нефротоксичних) дејстава појединих антимицотика, и токсичности наночестица (одређене величине) намеће се потреба за употребом нових антимицотичких агенаса. Досадашња истраживања су показала одлична антифунгална својства ундецилеинске киселине на гљиве рода *Candida*. Познато је да ундецилеинска киселина инхибише транзицију гљиве *C. albicans* из форме кваснице у форму хифе. Неки комерцијални акрилати за подлагање тоталних протеза садрже у себи ундецилеинску киселину или цинк удецилинат. Испитивањем њихових антигљивичних својстава показало је да су адхериране ћелије гљива *C. albicans* биле само у форми квасница. Такође је показано да садржај ундецилеинске киселине у овим комерцијалним акрилатима није довољан да спречи колонизацију материјала и рани стадијум формирања биофилма. Поред ундецилеинске киселине, фарнезол испољава снажне антибиофилм ефекте, и спречава транзицију из форме кваснице у форму хифе, а новија истраживања показују да фарнезол повећава ефикасност конвенционалних антигљивичних супстанци.

## **2.7. Методе истраживања**

### **2.7.1 Врста студије**

Експериментална студија на микроорганизмима *in vitro*.

### **2.7.2. Популација која се истражује**

За потребе истраживања користиће се референтни сој *C. albicans* ATCC 90028, за испитивање антигљивичног дејства материјала, и хумана ћелијска линија A594 за испитивање цитотоксичности материјала.

## **ЕКСПЕРИМЕНТАЛНИ ТЕСТОВИ И АНАЛИЗЕ**

Планирано истраживање обухвата модификацију акрилата за подлагање зубних протеза антигљивичним супстанцама (ундецилеинска киселина, фарнезол или комбинације фарнезол-ундецилеинска киселина). Испитаће се физичко-хемијска карактеризација, цитотоксичност и антигљивична својства модификованих акрилата. Испитивање је обављено на Институту за

материјале, Политехничког Универзитета у Лозани у Швајцарској (Institute of Materials IMX, Ecole polytechnique fédérale de Lausanne EPFL, Switzerland). Прелиминарни резултати студије који обухватају модификацију акрилата за подлагање зубних протеза ундецилеинском киселином су објављени. Такође, испитивање ће се обавити и у Националној референтној лабораторији за узрочнике микоза Института за микробиологију и имунологију, Медицинског факултета, Универзитета у Београду, као део пројекта Значај доказивања раних лабораторијских биомаркера за исход инвазивних гљивичних инфекција код нас, ОИ 175034 Република Србија.

1. Акрилат за подлагање зубних протеза– комерцијални хладнополимеризујући акрилат Triplex Cold (Ivoclar Vivadent, Schaan, Liechtenstein) се модификује додатком различитих антиљивичних супстанци - ундецилеинска киселина, фарнезол или комбинација ова два једињења. Акрилат се припрема по упутству произвођача мешањем праха – полимера: полиметилметакрилата (ПММА) и течности мономера: метилметакрилата (ММА) У акрилатни матрикс се додаје различита концентрација антигљивичних супстанци. 3%, 6%, 9%, 12% за ундецилеинску киселину и за фарнезол, док за комбинацију: ундецилеинска киселина и фарнезол укупна једнака концентрација ова два једињења износи 3%, 6%, 9%. Узорци модификованих акрилата правиће се у облику диска ( $\varnothing$  20mm), у тефлонским модлицама. У свим експериментима контролну групу ће чинити узорци без антиљивичне супстанце.

2. Тотална рефлексија у инфрацрвеној спектроскопији са Фуријеовом трансформацијом (FTIR-ART) се ради да би се утврдио утицај додатих антиљивичних супстанци у хладнополимеризујући акрилат на хемијске карактеристике површине модификованог акрилата. FTIR спектри су добијени на Perkin Elmer Spectrum One спектрометру (серије: 69288) на таласној дужини од 4000 до 600  $\text{cm}^{-1}$ . Коначне криве које ће се користити за анализу добијене су аутоматским усредњавањем 64 скенирања са резолуцијом 4  $\text{cm}^{-1}$ . Анализираће се добијени спектри појединачних компоненти, то јест фарнезола, ундецилеинске киселине и узорака хладнополимеризујућег акрилата, као и узорака модификованог акрилата са свим испитиваним концентрацијама фарнезола, ундецилеинске киселине и њихове комбинације.

3. Испитивање својства квашења површине модификованих акрилата за подлагање зубних протеза, односно хидрофобних/хидрофилних својстава њихове површине обављено је статичном методом сесилове капи. Метода подразумева додавање пипетором по 20  $\mu\text{l}$  капи воде на површину узорка. Након тога се контактни угао који се формира између капљице воде и површине узорка модификованог акрилата мери на уређају EasyDrop Standard, Krüss, Hamburg, Germany. Овом методом ће се анализирати да ли антиљивичне супстанце додате у хладнополимеризујући акрилат

утичу на својство квашења самог акрилата, тј да ли је површина испитиваног материјала хидрофобна/хидрофилна.

4. Цитотоксичност модификованих акрилата је испитана на хуманој ћелијској линији A594 применом MTS теста, у 2 временска интервала, након припреме материјала и 6 дана након припреме материјала. Узорци модификованог акрилата направљени у облику диска се потапају у фосфатни пуфер (PBS) на 37 °C током 24h и 6 дана. За култивацију ћелија коришћен је RPMI-1640 медијум (Sigma-Aldrich) са додатком 10% феталног говеђег серума. Суспензија ћелија се додаје у микротитрациону плочу са 96 коморица и инкубира 24h на 37 °C. Након тога се додаје RPMI-1640 медијум помешан са PBS-ом у коме су били потопљени дискови и инкубира још 24h. Контролну групу чине ћелије инкубиране само са медијумом и PBS-ом без потапања диска, као и ћелије инкубиране само са медијумом и PBS-ом са потапањем диска (немодификованог акрилата). Уклони се супернатант из сваке коморице и ћелијама се дода MTS раствор (CellTiter 96® AQueous One Solution Cell Proliferation Assay from Promega, разблажен у медијуму 1:6). Промена боје формазана се мери после 2h инкубације у мраку на спектрофотометру (Tecan Infinite M200, Tecan, Männedorf, Switzerland) на таласној дужини на 490 nm. Тест се спроводи у трипликату, а резултати ће се представити као средња вредност са стандардном девијацијом.

5. За испитивање антиљивичног дејства материјала користиће се референтни сој *C. albicans* ATCC 90028 који ће се култивисати на Sabouraud dekstroznom agru (SDA) на 37 °C током 48h. Примениће се следећи тестови:

5.1. Метода агар дифузије - Kirby–Bauer тест, ће се користити за испитавање осетљивости гљива *C. albicans* ATCC 90028 на припремљене узорке модификованог акрилата са различитом концентрацијом фарнезола, ундецилеинске киселине и њихове комбинације, при чему би се узорак материјала, направљен у облику диска поставио на yeast peptone dextrose (YPD) подлогу засејану референтним сојем *C. albicans* и након инкубације од 48h мерила би се ширина зоне инхибиције (површина око испитиваног материјала где нема пораста гљива на агару). Осетљивост гљива *C. albicans* ATCC 90028 на припремљене узорке модификованог акрилата ће се спровести у 3 различита временска интервала (одмах након припреме узорака материјала, након 6 и након 12 дана од припреме узорака)

6. ХТТ редуccionи тест ће се спровести са циљем да се испита антибиофилм ефекат модификованог акрилата испитивањем метаболичке активности планктонских и сесилних ћелија соја *C. albicans* ATCC 90028 на следећи начин: Најпре би се омогућило формирање биофилма соја

*C. albicans* ATCC 90028 према описаној методологији (Chandra J i sar. (2008), Petrovic i sar. (2018)), тако што би се узорци испитиваних модификованих акрилата инкубирани са суспензијом ћелија *C. albicans* на 37°C током 24h. Након прописаног периода инкубације испитала би се вијабилност сесилних (ћелија које су колонизовале површину узорка акрилата) и планктонских ћелија (слободне ћелије у медијуму које нису колонизовале узорке) мерењем њихове метаболичке активности применом ХТТ редукционог теста на следећи начин:

6.1. ХТТ тест сесилних ћелија: Након инкубације гљива са узорцима модификованог акрилата узорци би се испрали стерилним фосфатним пуфером да би се уклониле ћелије испитиваног соја *C. albicans* које се нису адхерирале за површину испитиваног материјала. Тако би на површини материјала остале ћелије у биофилму, тј. сесилне ћелије, које би се детектовале ХТТ редукционим тестом. То је колориметријски тест који мери метаболичку активност ћелија унутар биофилма. Тест је базиран на могућности живих ћелија да редукују тетразолиум со, 3-бис(2-метокси – 4 – нитро – 5 – сулфо - фенил)-2 Н -тетразолиум-5-карбоксанилид (ХТТ), помоћу митохондријалне дехидрогеназе до хидросолубилног формазана наранџасте боје. Ова реакција – промена интензитета боје се не догођа у мртвим ћелијама. Тест би се спровео тако што би се узорци инкубирани са ХТТ раствором 3h. Промена интензитета боје се мери на спектрофотометру на 490nm и пропорционална је броју живих ћелија.

6.2. ХТТ тест планктонских ћелија: Након инкубације гљива са узорцима модификованог акрилата, супернатант (течност изнад узорка) би се пребацила у микротитрациону плочу, додао би се ХТТ раствор и након инкубације од 3h, мерила би се метаболичка активност планктонских ћелија спектрофотометријски на 490nm.

На основу овог теста би се утврдило како акрилат модификован антиљивичним супстанцама утиче на метаболичку активност сесилних ћелија (залепљених за површину узорка модификованог акрилата), метаболичку активност планктонских ћелија (оних ћелија које се нису залепиле за површину узорка модификованог акрилата). ХТТ тест ће се спровести у 3 различита временска интервала (одмах након припреме узорка модификованог акрилата, након 6 и након 12 дана од њихове припреме).

7. Тест филаментације гљива у агару ће се користити да би се испитао утицај појединачних компоненти фарнезола и ундецилеинске киселине као и њихове комбинације на форме раста и развоја гљиве *C. albicans*. Одговарајућа концентрација ових супстанци (0.0125% и 0.4%) ће се



ресуспендовати у YPD агару и додаће се суспензија гљива густине  $10^6$  ћелија/ml. Пораст гљива и изглед колонија ће се посматрати на светлосном микроскопу након инкубације од 24 h и 48 h.

### **2.7.3. Варијабле које се мере у студији**

**Варијабле које се мере у студији су** вредности параметара цитотоксичног и антигљивичног ефекта акрилата модификованих антигљивичним супстанцама (ундецилеинска киселина, фарнезол или комбинације фарнезол-ундецилеинска киселина), у различитим временским интервалима, контактни угао површине модификованих акрилата

### **2.7.5. Снага студије и величина узорка**

Одређивање узорка вршено је у програмском пакету G power 3.1.9.2 при чему су дефинисани почетни параметри за снагу студије 80% и вероватноћу грешке прве врсте ( $\alpha$ ) од 0.05 за двосмерно тестирања нулте хипотезе. На основу доступних литературних података Tsutsumi i sar.(2016), добијена величина узорка је три. Укупна величина узорка ће бити увећана у складу са методолошким упутствима у овој области која препоручује испитивање потенцијалног цитотоксичног агенса коришћењем сваке концентрације у трипликату. Истраживање ће имати три независна мерења.

### **2.7.6. Статистичка анализа**

Континуиране варијабле биће представљене у виду аритметичке средине  $\pm$  стандардна девијација. Категоријске варијабле биће представљене у виду апсолутних и релативних бројева. Уколико је дистрибуција података нормална, за утврђивање статистичке значајности између испитаних варијабли у више узорака користиће се једнофакторска анализа варијансе (ANOVA), а затим Bonferroni post hoc test, а уколико није, биће коришћен Kruskal-Wallisov тест и Mann-Whitney тест, као post hoc тест. Повезаност континуиране варијабле биће испитивана Пирсоновим коефицијентом прости линеарне корелације. Нулта хипотеза ће бити тестирана са прагом значајности  $p < 0.05$ . Статистичка обрада података вршиће се помоћу SPSS 17 (SPSS, Inc., Chicago, IL).

## **2.8. Очекивани резултати докторске дисертације**

Очекује се да додатак антигљивичних супстанци у хладнополимеризујући акрилат неће реметити физичко-хемијски и биолошки квалитет акрилатног материјала за подлагање зубних протеза, а да

ће утицати на смањење колонизације и формирање биофилма врсте *C. albicans* ATCC 90028 на плочастој зубној протези. Сматра се да би комбинација фарнезол-ундецилеинска киселина омогућила примену нижих концентрација ових супстанци за постизање антигљивичног ефекта хладнополимеризујућег акрилата. Ово очекивање је засновано на чињеници да фарнезол у комбинацији са конвекционалним антигљивичним лековима смањује њихову минималну инхибиторну концентрацију и побољшава антибиофилм ефекат на гљиве рода *Candida*. Добијени резултати би омогућили разматрање примене ових материјала у клиничкој пракси са циљем превенције и/или терапије протезног стоматитиса изазваног врстом *C. albicans*.

## 2.9. Оквирни садржај дисертације

Ношење зубне протезе је предиспонирајући фактор за размножавање гљива рода *Candida* у усној дупљи и развој протезног стоматитиса, код више од 60% пацијената. База плочасте зубне протезе се израђује од акрилата, који је порозан, храпав и хидрофобан и као такав добар супстрат за колонизацију гљива рода *Candida*. Формирање биофилма на површини протезе омогућава сталну реинфекцију оралне слузокоже са којом су у непосредном контакту, узоркујући настанак протезног стоматитиса. Најчешћи узрочник протезног стоматитиса, изолован са површине протезе је врста *C. albicans*, диморфна гљива која у зависности од услова средине, има два морфолошка облика: квасница (једноћелијска форма) и хифа (вишећелијска форма). Најзначајнији проблем у терапији протезног стоматитиса је развој рекурентне форме инфекције услед резистенција гљива на антимикотике као и немогућност постизања ефикасних концентрација антимикотика на протези. Ундецилеинска киселина и фарнезол показују снажна антигљивична дејства, спречавају прелазак гљиве из форме кваснице у форму хифе и смањују формирање биофилма.

Циљ истраживања је да се изврши модификација хладнополимеризујућег акрилата за подлагање зубних протеза додавањем антигљивичних супстанци: фарнезол, ундецилеинска киселина или комбинације фарнезол-ундецилеинска киселина у различитим концентрацијама.

Анализираће се физичко-хемијска карактеризација модификованих акрилата. Метода тоталне рефлексије у инфрацрвеној спектроскопији са Фуријеовом трансформацијом (FTIR-ART) омогућује верификацију присуства одговарајућих функционалних група антигљивичних супстанци у испитиваном узорку модификованог акрилата. Испитивање својства квашења површине модификованих акрилата за подлагање зубних протеза, обавиће се статичном методом сесилове капи. Цитотоксичност модификованих акрилата ће се испитати на епителним ћелијама A594 помоћу MTS теста у различитим временским интервалима. За испитивање антигљивичног

ефекта модификованих акрилата користиће се сој *C. albicans* ATCC 90028 и следеће методе: метода агар дифузије - Kirby-Bauer тест, за испитавање осетљивости гљива *C. albicans* ATCC 90028 на припремљене узорке модификованог акрилата; За испитивање антибиофилм ефекта модификованих акрилата примениће се ХТТ (2,3-бис(2-метокси - 4 - нитро - 5 - сулфофенил)-2 Н -тетразолиум-5-карбоксанилид)) тест за мерење метаболичке активности сесилних и планктонских ћелија. Тестови за утврђивање антигљивичне активности модификованих акрилата ће се спровести у различитим временским интервалима. Утицај антигљивичних супстанци (фарнезола, ундецилеинске киселине као и њихове комбинације) на форме раста и развоја гљиве *C. albicans* ће се испитати помоћу теста филаментације гљива у агару.

Очекује се да ће антигљивичне супстанце додате у матрикс хладнополимеризујућег акрилата бити присутне у довољној количини на површини материјала, и да неће битно мењати својство квашења материјала. Овако модификовани акрилати неће бити цитотоксични у концентрацији која ће утицати на редукцију процента метаболички активних планктонских и сесилних ћелија испитиваног соја гљиве врсте *C. albicans* у испитиваном временском интервалу. Очекује се да ће комбинација фарнезол-ундецилеинска киселине омогућити примену нижих концентрација ових супстанци у хладнополимеризујућем акрилату. Ове супстанце и појединачно и у комбинацији делују на гљиве врсте *C. albicans* ATCC 90028 тако што спречавају њен прелазак у вишећелијску форму раста.

Хладнополимеризујући акрилати модификовани додатком фарнезола и ундецилеинске киселине би могли да унапреде третман протезног стоматитиса изазваног гљивама рода *Candida*.

### **3. Предлог ментора**

За ментора ове докторске дисертације предлаже се проф. др Јелена Тодић, ванредни професор на Медицинском факултету Приштина са седиштем у Косовској Митровици, за ужу научну област Стоматолошка протетика. Предложени наставник испуњава услов за ментора докторских дисертација у складу са стандардом 9. за акредитацију студијских програма докторских академских студија на високошколским установама.

### **3.1. Компетентност ментора**

#### **Радови у вези са темом докторске дисертације**

1. Todić J, Mitić A, Lazić D, Radosavljević R, Staletović M. Effects of bruxism on the maximum bite force. *Vojnosanit pregl.* 2017;74(2):138-44; M23 IF 0.405
2. Kučević E, Pavlović J, Poštić S, Čutović T, Todić J. Analysis of oclusal characteristics of identical homozygous twins. *Vojnosanit Pregl.* 2017; 74(12): 1128–33. M23 IF 0.405
3. Martinović B, Ivanović M, Cvetković A, Todić J, Milojković Z, Pavlović J, Tabaković SZ, Stošović-Kalezić I. Prevalence, characteristics and severity of hypomineralization of the first permanent molars and incisors in children from the northern part of Kosovo and Metohija. *Srp Arh Celok Lek.* 2017;145(7-8):364-9. M23 IF 0.300
4. Todić J, Lazić D, Radosavljević R. Correlation analysis of craniomandibular index and gothic arch tracing in patients with craniomandibular disorders. *Vojnosanit Pregl.* 2011;68(7):594-601. M23 IF 0.179
5. Tabaković SZ, Đukić-Božović M, Videnović G, Pavlović A, Todić J, Pavlović J, Martinović B. Thrombophlebitis of the internal jugular vein after tonsillectomy. *Srp Arh Celok Lek.* 2018;146(7-8):460-5. M23 IF 0.299

#### **4. Научна област дисертације**

Медицина. Изборно подручје: Истраживања у стоматологији

#### **5. Научна област чланова комисије**

1. Проф. др Раде Живковић, ванредни професор Стоматолошког факултета Универзитета у Београду за ужу научну област Клиничке стоматолошке науке, председник
2. Проф. др Сузана Оташевић, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Нишу за ужу научну област Микробиологија и имунологија, члан
3. Доц. др Слађана Павловић, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Микробиологија и имунологија, члан

### Закључак и предлог комисије

На основу досадашњег научно-истраживачког рада кандидат др Милица Петровић испуњава све услове за одобрење теме и израду докторске дисертације. Предложена тема је научно оправдана, дизајн истраживања је прецизно постављен и дефинисан, све методе су врло детаљно и јасно описане. Ради се о оригиналном научном делу које има за циљ прављење нових модификованих хладнополимеризујућих акрилата што ће помоћи у напретку и третману протезног стоматитиса.

Комисија предлаже Научнонаставном већу Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу да прихвати тему докторске дисертације кандидата др Милице Петровић под називом: **„Испитивање ефикасности акрилата модификованог антигљивичним супстанцама у спречавању колонизације протеза гљивама рода *Candida*“** и одобри њену израду.

#### ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ:


1. Проф. др Раде Живковић, ванредни професор Стоматолошког факултета Универзитета у Београду за ужу научну област Клиничке стоматолошке науке, председник

  
\_\_\_\_\_

2. Проф. др Сузана Оташевић, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Нишу за ужу научну област Микробиологија и имунологија, члан

  
\_\_\_\_\_

3. Доц. др Слађана Павловић, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Микробиологија и имунологија, члан

  
\_\_\_\_\_