УНИВЕРЗИТЕТ У БЕОГРАДУ
Технолошко-металуршки факултет

НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ

Предмет: Реферат о урађеној докторској дисертацији кандидата **Иване Д. Дамњановић,** дипл. инж. технологије

Одлуком бр. 35/42 од 22.02.2018. године, именовани смо за чланове Комисије за преглед, оцену и одбрану докторске дисертације кандидата **Иване Д. Дамњановић,** дипл. инж. техн., под насловом

„БИОКОМПАТИБИЛНОСТ И ПОНАШАЊЕ У КОРОЗИОНОЈ СРЕДИНИ МАТЕРИЈАЛА НА БАЗИ ТИТАНА ЗА ИЗРАДУ ДЕНТАЛНИХ ИМПЛАНАТА“

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

Р Е Ф Е Р А Т

1. УВОД

1.1. Хронологија одобравања и израде дисертације

17.11.2016. - Кандидат Ивана Д. Дамњановић, дипл. инж. техн., предложила је тему докторске дисертације под називом „Биокомпатибилност и понашање у корозионој средини материјала на бази титана за израду денталних импланата“.

29.12.2016. - На седници Наставно-научног већа Технолошко-металуршког факултета Универзитета у Београду донета је Одлука бр. 35/656 о именовању Комисије за оцену подобности теме и кандидата Иване Д. Дамњановић, дипл. инж. техн., за израду докторске дисертације под називом „Биокомпатибилност и понашање у корозионој средини материјала на бази титана за израду денталних импланата“.

21.09.2017. - На седници Наставно-научног већа Технолошко-металуршког факултета Универзитета у Београду донета је Одлука бр. 35/271 о прихватању Реферата Комисије за оцену подобности теме и кандидата и одобравању израде докторске дисертације кандидата Иване Д. Дамњановић, дипл. инж. техн., под називом „Биокомпатибилност и понашање у корозионој средини материјала на бази титана за израду денталних импланата“, а за менторе ове докторске дисертације су именовани др Бранко Бугарски, редовни професор Технолошко-металуршког факултета Универзитета у Београду и др Марко Ракин, редовни професор Технолошко-металуршког факултета Универзитета у Београду.

25.09.2017. - На седници Већа научних области техничких наука Универзитета у Београду дата је сагласност бр. 61206-3761/2-17 на предлог теме докторске дисертације кандидата Иване Д. Дамњановић, дипл. инж. техн., под називом „Биокомпатибилност и

понашање у корозионој средини материјала на бази титана за израду денталних импланата“.

22.02.2018. - На седници Наставно-научног већа Технолошко-металуршког факултета Универзитета у Београду донета је Одлука бр. 35/42 о именовању Комисије за оцену и одбрану докторске дисертације, кандидата Иване Д. Дамњановић, дипл. инж. техн., под називом „Биокомпатибилност и понашање у корозионој средини материјала на бази титана за израду денталних импланата“, у саставу: др Бранко Бугарски, редовни професор Технолошко-металуршког факултета Универзитета у Београду; др Марко Ракин, редовни професор Технолошко-металуршког факултета Универзитета у Београду; др Ивана Цвијовић-Алагић, научни сарадник Института за нуклеарне науке „Винча“ Универзитета у Београду, др Јелена Бајат, редовни професор Технолошко-металуршког факултета Универзитета у Београду и др Ђорђе Вељовић, доцент Технолошко-металуршког факултета Универзитета у Београду.

Кандидат Ивана Д. Дамњановић, дипл. инж. техн., је уписала докторске академске студије на Технолошко-металуршком факултету Универзитета у Београду, смер Биохемијско инжењерство и биотехнологија, школске 2010/2011. године.

28.09.2016. – Решењем бр. 20/88-1 продужен је рок за завршетак докторских студија кандидата Иване Д. Дамњановић у трајању од два семестра за школску 2016/2017. годину.

21.09.2017. - На седници Наставно-научног већа Технолошко-металуршког факултета Универзитета у Београду донета је Одлука бр. 35/356 о продужењу рока за завршетак докторских студија кандидата Иване Д. Дамњановић у трајању од два семестра за школску 2017/2018. годину.

1.2. Научна област дисертације

Истраживања у оквиру ове докторске дисертације припадају научној области Технолошко инжењерство за коју је Технолошко-металуршки факултет Универзитета у Београду матична установа. Уже научне области су Биохемијско инжењерство и биотехнологија и Инжењерство материјала. За менторе ове докторске дисертације су именовани др Бранко Бугарски, редовни професор Технолошко-металуршког факултета Универзитета у Београду и др Марко Ракин, редовни професор Технолошко-металуршког факултета Универзитета у Београду.

Ментор др Бранко Бугарски, редовни професор Технолошко-металуршког факултета Универзитета у Београду је до сада из области Биохемијско инжењерство и биотехнологија публиковао преко 125 радова у часописима који су на СЦИ листи. Руководио је израдом 10 и био коментор 20 одбрањених докторских дисертација, што говори о компетентности ментора да руководи израдом ове докторске дисертације.

Ментор др Марко Ракин, редовни професор Технолошко-металуршког факултета Универзитета у Београду је до сада из области Инжењерство материјала публиковао преко 60 радова у часописима који су на СЦИ листи. Руководио је израдом 7 одбрањених докторских дисертација и био члан комисије 10 одбрањених докторских дисертација, што говори о компетентности ментора да руководи израдом ове докторске дисертације.

1.3. Биографски подаци о кандидату

Кандидат Ивана (Дејан) Дамњановић (девојачко Димић), дипл. инж. техн., рођена је 08.06.1985. године у Приштини. Технолошко-металуршки факултет Универзитета у Београду уписала је школске 2004/2005. године на студијском програму Хемијска технологија; студијско подручје - Фармацеутско инжењерство, и дипломирала 2010. године са просечном оценом 9,05. Примила је признање Српског хемијског друштва за укупан изузетан успех у току студирања.

Докторске студије на Технолошко-металуршком факултету Универзитета у Београду уписала је школске 2010/2011. године на студијском програму Биохемијско инжењерство и биотехнологија. Положила је све испите предвиђене студијским програмом са просечном оценом 9,83 и одбранила завршни рад са оценом 10.

У циљу континуираног усавршавања и праћења трендова у фармацеутској индустрији, Ивана Д. Дамњановић је уписала специјалистичке академске студије на Фармацеутском факултету Универзитета у Београду школске 2016/2017. године на студијском програму Индустријска фармација. Положила је све испите предвиђене студијским програмом са просечном оценом 10,00 и одбранила завршни рад 12.09.2017. године чиме је стекла звање специјалиста фармације.

Од јануара 2011. до јуна 2015. године била је запослена у Иновационом центру Технолошко-металуршког факултета Универзитета у Београду у истраживачком звању истраживач-приправник од јануара 2011. до априла 2013. године и у истраживачком звању истраживач-сарадник од априла 2013. до јуна 2015. године. Одлуком Наставно-научног већа Технолошко-металуршког факултета, на седници одржаној 03.03.2016. године, Ивана Д. Дамњановић је реизабрана у истраживачко звање истраживач-сарадник. Од јуна 2015. године запослена је у фармацеутској компанији „Adoc d.o.o.“ на позицији технолог производње лекова.

Ивана Д. Дамњановић је учествовала у реализацији научно-истраживачког пројекта из области интегралних и интердисциплинарних истраживања финансираног од стране Министарства за науку и технолошки развој Републике Србије под називом „Развој нових инкапсулационих и ензимских технологија за производњу биокатализатора и биолошки активних компонената хране у циљу побољшања њене конкурентности, квалитета и безбедности“ (евиденциони број пројекта III 46010) у периоду од јануара 2011. године до јуна 2015. године. Као члан пројектног тима учествовала је у реализацији иновационог пројекта „Капсуле здравља у леденом чају“ од 01.06.2014. године до 31.05.2015. године.

2. ОПИС ДИСЕРТАЦИЈЕ

2.1. Садржај дисертације

Докторска дисертација кандидата Иване Д. Дамњановић, дипл. инж. техн., садржи 252 стране (од којих је 230 нумерисано) у оквиру којих се налази 12 поглавља, са укупно 103 слике, 30 табела и 356 литературних навода. Докторска дисертација садржи: Увод, Теоријски део, Експериментални поступак, Резултате, Дискусију, Закључак и Литературу. На почетку дисертације дати су изводи на српском и енглеском језику. По својој форми и садржају, поднети рад задовољава све стандарде Универзитета у Београду за докторску дисертацију.

2.2. Кратак приказ појединачних поглавља

У *Уводу* (поглавље I) су образложени предмет и циљеви истраживања докторске дисертације. У оквиру *Теоријског дела* дисертације дат је литературни преглед предметне области изложен кроз шест поглавља (поглавља II-VII). У поглављу II *Биоматеријали* дат је преглед металних материјала који се примењују у људском организму са јасно наведеним предностима и недостацима сваке групе материјала. Такође, дат је посебан осврт на захтеве које имплантни метални материјали треба да испуне и приказани су примери примене у различитим гранама имплантологије. У поглављу III под називом *Импланти у стоматолошкој пракси* дате су врсте и карактеристике денталних импланата, индикације за уградњу, као и најчешћи разлози њиховог одбацивања са циљем истицања важности правилног избора материјала одговарајућих карактеристика и могућности интеракције са околним коштаним ткивом. Поглавље IV даје увид у људски организам као агресивну средину за биоматеријале. Детаљно је описан процес осеоинтеграције који је од круцијалног значаја за успешну имплантацију металних материјала у људски организам. У поглављу V *Корозија металних имплантних материјала* је дат опис процеса корозије денталних импланата, као и преглед литературе која описује тренутно стање на пољу испитивања корозионог понашања металних биоматеријала. Ово поглавље даје јасан увид у значај испитивања корозионе постојаности металних материјала и дефинисања сложене зависности између отпуштања металних јона, које се јавља као последица корозије, и састава медијума, pH вредности медијума и дужине излагања материјала медијуму. У поглављу VI под називом *Биокомпатибилност металних материјала* је приказана подела имплантних материјала према степену биокомпатибилности и дат је преглед метода за тестирање цитотоксичности материјала у стоматологији. Поглавље VII даје детаљан опис различитих поступака интензивног пластичног деформисања (*енгл.* Severe Plastic Deformation, SPD) који се користе са циљем модификације микроструктуре материјала и последично побољшања био-механичких карактеристика имплантних металних материјала. Приказани су основни принципи поступка увијања под високим притиском (*енгл.* High Pressure Torsion, HPT), као и предности у односу на друге SPD поступке. Дат је детаљан преглед литературе која описује превођење крупнозрних материјала на бази титана у ситнозрне, са посебним освртом на могућност индустријске примене ситнозрних металних материјала добијених савременим SPD поступцима.

У експерименталном делу дисертације (поглавље VIII) описани су материјали и методе према редоследу експерименталног истраживачког рада. Прво су описани материјали добијени конвенционалним поступцима израде односно комерцијално чист титан степена чистоће 2 (CPTi), комерцијална легура Ti-6Al-4V (mas.%) и легура титана нове генерације Ti-13Nb-13Zr. За потребе компаративне анализе у групи материјала добијених конвенционалним поступцима израде коришћена је Co-Cr-Mo легура комерцијалног назива *Wironit*®. Затим је дат опис савременог HPT поступка којим су добијени ситнозрни комерцијално чист титан (*енгл.* Ultrafine Grained, UFG CPTi) и ситнозрна Ti-13Nb-13Zr легура (UFG Ti-13Nb-13Zr). У наставку експерименталног дела дисертације је дат опис микроструктурних испитивања која су спроведена у циљу карактеризације наведених материјала, као и опис испитивања микротврдоће дуж пречника узорака у циљу одређивања степена хомогености материјала након примене HPT поступка. Даље је дат опис корозионих испитивања којима су подвргнути наведени материјали, а која обухватају испитивања отпуштања јона и електрохемијска испитивања. Статички тестови потапања и испитивања корозионе постојаности, како материјала добијених конвенционалним поступцима израде, тако и материјала добијених савременим HPT поступком, су изведени у раствору вештачке пљувачке

различите pH вредности на температури од 37 ºC у циљу симулирања физиолошких услова усне дупље. Дат је опис спроведених тестова цитотоксичности и испитивања морфологије фибробластних ћелија у циљу одређивања степена биокомпатибилности наведених материјала на бази титана.

Резултати су приказани у поглављу IX, а дискутовани у поглављу X. У првој фази рада дефинисана је могућност превођења крупнозрних материјала на бази титана у ситнозрне применом савременог HPT поступка. Микроструктурном карактеризацијом је утврђено да примењени HPT поступак доводи до промене облика и величине зрна у микроструктури CPTi и Ti-13Nb-13Zr легуре. Анализа величине зрна у микроструктури материјала и профила микротврдоће дуж пречника узорака је омогућила одређивање оптималног броја обртаја клипа током HPT поступка. Показано је да повећање броја обртаја примењеног HPT поступка до оптималног доводи до смањења величине зрна, док повећање броја обртаја изнад оптималног не доводи до даљег уситњавања микроструктуре. Такође, са повећањем броја обртаја примењеног HPT поступка долази до повећања вредности микротврдоће до достизања равнотежне вредности која је у вези са формирањем засићене микроструктуре. Расподела величине зрна и промена микротврдоће дуж пречника узорака су омогућили одређивање степена хомогености HPT деформисаних материјала и показано је да се применом оптималног броја обртаја добија микроструктура CPTi и Ti-13Nb-13Zr легуре изузетне хомогености. Резултати спроведених статичких тестова потапања су омогућили дефинисање зависности између концентрације отпуштених јона, pH вредности раствора вештачке пљувачке и дужине потапања. Код материјала добијених конвенционалним поступцима израде установљен је тренд повећања концентрације отпуштених јона из испитиваних материјала са смањењем pH вредности раствора и повећањем дужине потапања. Осим тога, резултати су показали да концентрација отпуштених јона није у линеарној зависности са уделом елемента у легури. Полазећи од добро утемељене чињенице да састав медијума има велики утицај на процес отпуштања јона, у докторској дисертацији је показано да присуство флуорида у раствору вештачке пљувачке доводи до повећања концентрације отпуштених јона из металних материјала. Иако се кинетика отпуштања јона разликује између материјала добијених конвенционалним поступцима израде и материјала подвргнутих HPT поступку, показано је да примена HPT поступка доводи до значајног смањења концентрације отпуштених јона. Резултати електрохемијских испитивања су показали да се CPTi и UFG CPTi одликују сличним електрохемијским понашањем у неутралном раствору вештачке пљувачке, док се UFG Ti-13Nb-13Zr легура одликује већом корозионом отпорношћу од Ti-13Nb-13Zr легуре у иницијалном стању. UFG CPTi показује највећи степен корозионе стабилности у растворима вештачке пљувачке различите pH вредности, што је у складу са резултатима статичког теста потапања према коме се из UFG CPTi отпушта најмања концентрација јона. Резултати спроведених тестова цитотоксичности су показали да материјали добијени конвенционалним поступцима израде и материјали добијени HPT поступком не испољавају цитотоксични ефекат што указује на могућност безбедне примене наведених материјала у људском организму. Добијене вредности ћелијске вијабилности и анализа морфологије фибробластних ћелија у контакту са испитиваним материјалима су јасно истакле да су обе испитиване групе материјала адекватне биокомпатибилности што омогућава коришћење ових материјала за израду денталних импланата.

У поглављу XI таксативно су приказани најважнији закључци, изведени на основу испитивања изложених у претходним поглављима, а који одговарају постављеним циљевима дисертације. У поглављу XII су наведене референце коришћене током израде докторске дисертације.

3. ОЦЕНА ДИСЕРТАЦИЈЕ

3.1. Савременост и оригиналност

Докторска дисертација кандидата Иване Д. Дамњановић за предмет има савремену тему истраживања корозионе постојаности и биокомпатибилности материјала на бази титана за примену у хуманој оралној средини. Поред добрих механичких карактеристика од изузетног значаја је да се материјали на бази титана, чија је примена у људском организму научно (али и са становишта практичне примене) добро утемељена, развијају даље у погледу корозионе постојаности и биокомпатибилности. У последње време у средишту пажње за примену у оралној имплантологији су метални материјали ситнозрне микроструктуре добијени савременим SPD поступцима, који треба да испуне комплексне захтеве јер долазе у контакт са хуманим ћелијама и ткивима. Иако је у литератури показано да примена савремених SPD поступака материјала на бази титана доводи до значајног побољшања механичких карактеристика, питања у вези њихове корозионе постојаности у агресивним условима које нуди усна дупља, као и питања у вези њихове биокомпатибилности остају отворена.

Оригиналност докторске дисертације Иване Д. Дамњановић огледа се, пре свега, у дефинисању оптималних процесних параметара HPT поступка за добијање материјала на бази титана ситнозрне микроструктуре значајно побољшаних корозионих и биокомпатибилних карактеристика. По први пут је на систематичан начин приступљено дефинисању сложене међузависности карактеристика материјала са једне стране и карактеристика оралне средине са друге стране, као и дефинисању кинетике отпуштања јона из ситнозрних материјала на бази титана. Велики допринос дисертације се огледа у компаративној анализи материјала на бази титана крупнозрне и ситнозрне микростуктуре у условима који симулирају услове у оралној средини, са посебним акцентом на могућност израде денталних импланата од ситнозрних материјала на бази титана, што би представљало велики напредак у обезбеђивању функционисања импланата без штетних ефеката и побољшању квалитета живота пацијената са уграђеним имплантима. Резултати ове докторске дисертације осим што омогућавају разумевање сложених феномена који се јављају при интеракцији материјала на бази титана са биофлуидима, дају и смернице за будућа истраживања наведених материјала са циљем израде нове серије биокомпатибилних материјала побољшаних карактеристика. На основу опсежног прегледа литературе, може се закључити да се истраживања у оквиру ове докторске дисертације уклапају у светске трендове и указују на значај и актуелност проучаване проблематике.

3.2. Осврт на референтну и коришћену литературу

У оквиру докторске дисертације кандидата Иване Д. Дамњановић, цитирано је 356 литературних навода који су омогућили да се прикаже стање у испитиваној области, као и актуелност проблематике. Савремена истраживања објављена у наведеним научним радовима су описана, анализирана и дискутована и изведени су закључци који су омогућили добар увид у област примене савременог HPT поступка за израду ситнозрних материјала на бази титана за примену у оралној имплантологији. На основу пажљиве анализе резултата приказаних у стручној и научној литератури изложене су полазне хипотезе и основне смернице за истраживања која су извршена у овој

докторској дисертацији. Резултати спроведених испитивања који су концизно приказани и дискутовани у комбинацији са резултатима који су објављени у врхунским међународним часописима указују на велико познавање предметне области истраживања, као и познавање актуелног стања истраживања у овој области у земљи и свету.

3.3. Опис и адекватност примењених научних метода

Сви резултати у оквиру ове дисертације су доказани одговарајућим експериментима, као и савременим аналитичким инструменталним мерењима према оригиналним или модификованим методама из литературе. За потребе испитивања у оквиру докторске дисертације су коришћене две групе материјала на бази титана. Прву групу чине крупнозрни материјали добијени конвенционалним поступцима израде: CPTi и легуре Ti-6Al-4V и Ti-13Nb-13Zr. Легура нове генерације Ti-13Nb-13Zr је за потребе испитивања добијена поступком топљења и ливења у електролучној пећи са заштитном атмосфером аргона. Другу групу чине ситнозрни материјали добијени HPT поступком при притиску од 7,8 GPa на собној температури брзином 0,2 o/min: UFG CPTi и UFG Ti-13Nb-13Zr. Карактеризација свих наведених материјала, како оних добијених конвенционалним методама, тако и материјала добијених савременим HPT поступком обраде, је извршена применом светлосне микроскопије (*енгл.* Light Optical Microscopy, LOM), скенирајуће електронске микроскопије (*енгл.* Scanning Electron Microscopy, SEM) и трансмисионе електронске микроскопије (*енгл.* Transmission Electron Microscopy, TEM). Хомогеност материјала након HPT поступка је процењена одређивањем микротврдоће и анализом профила микротврдоће дуж пречника узорака. С обзиром на то да је један од недостатака металних биоматеријала отпуштање металних јона, наведени материјали су изложени раствору вештачке пљувачке на температури од 37 ºC различите pH вредности у циљу симулирања услова у усној дупљи, јер се испитивани материјали развијају превасходно за примену у стоматологији. Врста и концентрација отпуштених јона је одређена након различитих времена потапања применом индуктивно спрегнуте плазме са масеном спектрометријом (*енгл.* Inductively Coupled Plasma - Mass Spectrometry, ICP-MS). Отпорност према корозији обе групе металних материјала је испитана применом потенциодинамичке методе и методе спектроскопије електрохемијске импеданције (*енгл.* Electrochemical Impedance Spectroscopy, EIS), при чему су одређени електрохемијски параметри, природа и карактеристике оксидних слојева присутних на кородираној површини испитиваних материјала. С обзиром на чињеницу да превођење крупнозрног у ситнозрни метални материјал применом SPD поступака условљава промену карактеристика материјала, испитан је утицај HPT поступка на биокомпатибилност и цитотоксичност материјала. Оцена цитотоксичности металних материјала и вијабилност ћелијске културе је извршена применом теста одбацивања боје (*енгл.* Dye Exclusion Test, DET), агар дифузионог теста (*енгл.* Agar Diffusion Test, ADT) и колориметријског теста са тетразолијум солима (*енгл.* MTT test) коришћењем мишјих фибробласта (L-929) и хуманих фибробласта плућа (MRC-5). Морфологија и адхезија ћелија на површини имплантних металних материјала је испитана применом SEM анализе.

3.4. Примењивост остварених резултата

Јасно дефинисање понашања материјала на бази титана ситнозрне микроструктуре који су добијени HPT поступком у контакту са медијумима који симулирају услове у људском организму није у довољној мери заступљена у литератури, што нарочито постаје важно ако се обрати пажња на изузетно велики пораст броја пацијената са уграђеним имплантима и потребу за даљим развојем металних материјала за израду денталних импланата који треба да испуне веома комплексне захтеве. Детаљно познавање кинетике отпуштања јона из металних имплантних материјала на бази титана крупнозрне и ситнозрне микроструктуре, као и одређивање степена корозионе отпорности и биокомпатибилности омогућава предвиђање понашања ових материјала у контакту са хуманим ћелијама и ткивима у људском организму. Резултати опсежних испитивања којима су наведени материјали подвргнути омогућава разумевање сложених феномена који се јављају при контакту металних материјала са биофлуидима и даје могућност процене њиховог локалног и системског ефекта у организму. Након поређења резултата приказаних у оквиру ове докторске дисертације са до сада објављеним резултатима других истраживачких група, закључили смо да је остварен значајан допринос у развоју нове серије биокомпатибилних металних материјала за примену у стоматологији и да ситнозрни материјали на бази титана представљају материјале избора за израду денталних импланата.

3.5. Оцена достигнутих способности кандидата за самостални научни рад

Кандидат Ивана Д. Дамњановић се током израде докторске дисертације зрело, одговорно и храбро ухватила у коштац са истраживањима која до сада нису рађена у нашој земљи. У свом раду испољила је изузетну самосталност и стручност у осмишљавању, оперативној организацији и реализацији експеримената, а при анализи и приказивању резултата је показала систематичност и креативност, али и критичност. Наиме, оно што посебно карактерише Ивану Д. Дамњановић као истраживача јесте велика научна радозналост, из које је увек произилазила жеља и способност да се сви добијени експериментални резултати у потпуности објасне. Кандидат има изузетну склоност ка научно-истраживачком раду и током докторских студија је изградила инжењерски приступ потребан за реализацију експеримената и решавање актуелних проблема. Кандидат је током извођења експеримената и анализи резултата показала свестраност и несебично делила стечена знања са колегама дајући идеје за даља унапређења. На основу досадашњег залагања и постигнутих резултата Комисија је мишљења да кандидат поседује све квалитете неопходне за самостални научно-истраживачки рад.

4. ОСТВАРЕНИ НАУЧНИ ДОПРИНОС

4.1. Приказ остварених научних доприноса

У докторској дисертацији кандидата Иване Д. Дамњановић под називом „Биокомпатибилност и понашање у корозионој средини материјала на бази титана за израду денталних импланата“ истичу се следећи вишеструко значајни научни доприноси:

- дефинисана је сложена зависност између концентрације отпуштених јона, pH вредности медијума, састава медијума и дужине потапања имплантних металних материјала на бази титана у медијум који симулира услове у оралној средини;
- извршена је компаративна анализа отпуштања јона, корозионе постојаности и биокомпатибилности титана и његових легура са комерцијалном легуром на бази кобалта;
- израђени су ситнозрни метални материјали на бази титана применом савременог HPT поступка;
- дефинисан је утицај броја обртаја, као процесног параметра при изради ситнозрних металних материјала применом HPT поступка, на величину зрна и микроструктуру материјала на бази титана, што је омогућило да се дефинишу оптимални параметри HPT поступка;
- показано је да се развијени ситнозрни метални биоматеријали на бази титана одликују побољшаном корозионом постојаношћу у условима који симулирају услове присутне у људском организму;
- процењена је могућност безбедне уградње импланата израђених од крупнозрних и ситнозрних металних материјала на бази титана у људски организам на основу тестова цитотоксичности и анализе морфологије и адхезије фибробластних ћелија на површини металних биоматеријала.

Испитивања, која су спроведена у оквиру ове докторске дисертације, омогућила су, пре свега, одређивање међузависности биокомпатибилности материјала на бази титана и одговора живих ћелија на присуство металних јона у раствору који симулира телесне течности људског организма, а у циљу бољег разумевања понашања имплантних металних материјала на бази титана крупнозрне и ситнозрне микроструктуре у усној дупљи човека. Такође, доказано је да се применом HPT поступка добијају нове серије биокомпатибилних металних материјала побољшаних корозионих и биолошких карактеристика за примену у оралној имплантологији, што представља велики напредак у развоју металних биоматеријала.

4.2. Критичка анализа резултата истраживања

Основна тежња развоја биокомпатибилних металних материјала је обезбеђење функционисања импланата у људском организму без штетних ефеката, продужење радног века импланта без потребе за ревизионом хируршком интервенцијом и побољшање квалитета живота пацијената. Обимна истраживања спроведена у последњем периоду показују да не постоје други градивни материјали који би могли заменити метале када су у питању сложене конструкције и надокнаде, које су у људском организму изложене агресивној корозионој средини и великим оптерећењима. Стога је циљ ове докторске дисертације био да се са мултидисциплинарног становишта

сагледа биокомпатибилност и корозиона постојаност материјала на бази титана добијених конвенционалним поступцима израде у условима који симулирају услове у оралној средини, као и развој нове серије биокомпатибилних материјала на бази титана побољшаних карактеристика за примену у оралној имплантологији.

На основу детаљног литературног прегледа закључено је да примена HPT поступка доводи до побољшања механичких карактеристика металних биоматеријала, али се поставља питање да ли материјали подвргнути HPT поступку показују одговарајућу корозиону постојаност и биокомпатибилност за примену у људском организму. Имајући у виду да је основни циљ развоја металних биоматеријала смањење степена корозионог оштећења и побољшање биокомпатибилности у докторској дисертацији су материјали на бази титана крупнозрне микроструктуре подвргнути савременом HPT поступку обраде. Микроструктурном карактеризацијом је утврђено да примена HPT поступка доводи до модификације микроструктуре CPTi на тај начин што високи притисак без увијања доводи до издужења равноосних α зрна присутних у иницијалној структури, док примена високог притиска у комбинацији са увијањем доводи до формирања глобуларних α зрна. Микроструктура Ti-13Nb-13Zr легуре у иницијалном стању се састоји из α и β фазе, при чему преовлађује α фаза ацикуларне морфологије. Примена HPT поступка доводи до модификације ацикуларних у глобуларна α зрна чије границе имају замућен изглед услед појаве високог унутрашњег напрезања. Поред утицаја HPT поступка на облик зрна показано је да примењени HPT поступак доводи до уситњавања микроструктуре. Степен уситњености микроструктуре се мења дуж пречника узорка, па се тако код UFG CPTi величина зрна смањује од центра ка ивици узорка, док су код UFG Ti-13Nb-13Zr легуре детектована крупнија зрна на ивици у поређењу са средишњим делом узорка. Осим значајног утицаја вредности растојања од центра узорка на величину зрна, резултати су показали и утицај броја обртаја на степен уситњености микроструктуре. Повећање броја обртаја примењеног HPT поступка од ¼ до 5 доводи до смањења величине зрна, док повећање броја обртаја изнад 5 не доводи до даљег уситњавања микроструктуре. Резултати приказани у оквиру докторске дисертације су јасно показали да је, при примени притиска од 7,8 GPa на собној температури, 5 оптималан број обртаја HPT поступка који доводи до засићења микроструктуре UFG CPTi и UFG Ti-13Nb-13Zr легуре. Такође, са повећањем броја обртаја примењеног HPT поступка долази до повећања вредности микротврдоће до достизања равнотежне вредности која је у вези са формирањем засићене микроструктуре. Најуниформнија расподела микротврдоће дуж пречника узорака је добијена за UFG CPTi и UFG Ti-13Nb-13Zr легуру који су подвргнути HPT поступку на 5 обртаја што потврђује висок степен хомогености HPT деформисаних материјала.

Имајући у виду да су метални материјали подложни корозији у контакту са биофлуидима и отпуштању металних јона са потенцијалним цитотоксичним ефектом, од изузетног значаја при избору металног материјала за израду денталних импланата и предвиђање и процену њиховог локалног и системског ефекта у људском организму је познавање врсте и концентрације отпуштених елемената са површине металних биоматеријала. Резултати статичких тестова потапања су омогућили дефинисање зависности између концентрације отпуштених јона, pH вредности раствора вештачке пљувачке и дужине потапања. Наиме, код материјала добијених конвенционалним поступцима израде са повећањем времена потапања и смањењем pH вредности раствора вештачке пљувачке долази до повећања концентрације отпуштених јона. Осим тога, резултати су показали да концентрација отпуштених јона не рефлектује састав материјала, односно елемент са најмањим уделом у легури може да се отпусти у највећем степену. Спроведена испитивања утицаја флуорида, који су присутни у

великом броју течности за испирање уста и средстава за оралну хигијену, на степен отпуштања јона су показала да присуство флуорида у раствору вештачке пљувачке значајно повећава концентрацију отпуштених јона у поређењу са раствором без присуства флуорида. Добијени резултати истичу да је отпуштање јона из металних имплантих материјала изузетно сложено и зависи од многобројних фактора, као што су састав и pH вредност медијума, као и дужина излагања материјала медијуму. Иако се кинетика отпуштања јона разликује између материјала добијених конвенционалним поступцима израде и материјала подвргнутих HPT поступку, показано је да примена HPT поступка доводи до значајног смањења концентрације отпуштених јона, па је тако концентрација отпуштених јона из UFG CPTi 100 пута мања од концентрације отпуштених јона из CPTi, док се из UFG Ti-13Nb-13Zr легуре отпушта 32 пута мања концентрација јона у поређењу са Ti-13Nb-13Zr легуром. Анализа отпуштене количине појединачних јона након 7 дана потапања је показала да је количина отпуштених јона из свих испитиваних материјала мања од дозвољене количине према ISO 22674 стандарду.

Резултати електрохемијских испитивања су показали да се CPTi и UFG CPTi одликују сличним електрохемијским понашањем у неутралном раствору вештачке пљувачке, док се UFG Ti-13Nb-13Zr легура одликује већом корозионом отпорношћу од Ti-13Nb-13Zr легуре у иницијалном стању. Разлог корозионе постојаности свих испитиваних материјала на бази титана је присуство двослојног оксидног филма на површини који се састоји из унутрашњег баријерног и спољашњег порозног слоја, при чему баријерни слој показује већу отпорност и мању капацитивност од порозног слоја независно од састава материјала и микроструктурног стања. UFG CPTi показује највећи степен корозионе стабилности у растворима вештачке пљувачке различите pH вредности, што је у складу са резултатима статичког теста потапања према коме се из UFG CPTi отпушта најмања концентрација јона.

С обзиром на чињеницу да се метални биоматеријали најчешће користе за замену оштећених чврстих ткива у организму човека, а одговор живог организма на страно тело са којим је у контакту одређује могућност коришћења датог материјала у стоматологији, изузетна пажња приликом испитивања карактеристика материјала на бази титана је посвећена њиховој биокомпатибилности. Резултати спроведених тестова цитотоксичности су показали да материјали добијени конвенционалним поступцима израде и материјали добијени HPT поступком нису цитотоксични. Вијабилност L-929 и MRC-5 ћелија у контакту са свим испитиваним материјалима је већа од вијабилности ћелија у контакту са контролним материјалом. Иако је број MRC-5 ћелија нешто већи на површини ситнозрних материјала у поређењу са крупнозрним, резултати су јасно истакли да су обе испитиване групе материјала адекватне биокомпатибилности и да су безбедне за примену у људском организму.

4.3. Верификација научних доприноса

Кандидат Ивана Д. Дамњановић је резултате истраживања добијене у току израде ове дисертације потврдила објављивањем радова у часописима међународног и националног значаја и саопштавањем радова на међународним скуповима. Резултати досадашњег научно-истраживачког рада кандидата у овој области приказани су у 7 (седам) радова објављених у часописима међународног значаја (ознака групе М20: врста резултата М21-2 рада; М23-3 рада; М24-2 рада), 3 (три) рада објављена у зборницима скупова међународног значаја штампаних у целини и изводу (ознака групе М30: врста резултата М33-1 рад; М34-2 рада), 1 (један) рад објављен у часописима националног значаја (ознака групе М50: врста резултата М51-1 рад) и 2 (два) рада објављена у зборницима скупова националног значаја штампаних у целини и изводу (ознака групе М60: врста резултата М64-2 рада).

Списак радова који су резултат истраживања у оквиру докторске дисертације

Категорија М21:

1. **Dimić, I.**, Cvijović-Alagić, I., Völker, B., Hohenwarter, A., Pippan, R., Veljović, Đ., Rakin, M., Bugarski, B.: Microstructure and metallic ion release of pure titanium and Ti-13Nb-13Zr alloy processed by high pressure torsion, - *Mater Des*, vol. 91, pp. 340-347, 2016 (**IF=4.364**) (ISSN 0264-1275).
2. **Dimić, I.**, Cvijović-Alagić, I., Hohenwarter, A., Pippan, R., Kojić, V., Bajat, J., Rakin, M.: Electrochemical and biocompatibility examination of high-pressure torsion processed titanium and Ti-13Nb-13Zr alloy, - *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*, vol. 106, no. 3, pp. 1097-1107, 2018 (**IF=3.189**) (ISSN 1552-4973).

Категорија М23:

1. **Dimić, I.**, Cvijović-Alagić, I., Obradović, N., Petrović, J., Putić, S., Rakin, M., Bugarski, B.: In vitro biocompatibility assessment of Co–Cr–Mo dental cast alloy, - *J Serb Chem Soc*, vol. 80, no. 12, pp. 1541-1552, 2015 (**IF=0.970**) (ISSN 0352-5139).
2. **Dimić, I.**, Cvijović-Alagić, I., Kostić, I., Perić-Grujić, A., Rakin, M., Putić, S., Bugarski, B.: Metallic ion release from biocompatible cobalt-based alloy, - *Chem Ind Chem Eng Q*, vol. 20, no. 4, pp. 571-577, 2014 (**IF=0.892**) (ISSN 1451-9372).

Категорија М24:

1. **Dimić, I.D.**, Cvijović-Alagić, I.Lj., Rakin, M.B., Perić-Grujić, A.A., Rakin, M.P., Putić, S.P., Bugarski, B.M.: Effect of the pH of artificial saliva on the ion release from commercially pure titanium, - *Acta Period Technol*, vol. 44, pp. 207-215, 2013 (ISSN 1450-7188).

Категорија М33:

1. Barjaktarević, D., **Dimić, I.**, Cvijović-Alagić, I., Bajat, J., Rakin, M.: „The electrochemical impedance spectroscopy study of ultrafine-grained titanium in artificial saliva“, - *Proceedings of TEAM 2015*, Belgrade, Serbia, 2015., pp. 336-339.

Категорија М34:

1. **Dimić, I.D.**, Tomović, N.S., Cvijović-Alagić, I.Lj., Rakin, M.P., Bugarski, B.M.: „Metal ion release from titanium and cobalt-based alloy for dental application“, - *Book of Abstracts YUCOMAT 2013*, Herceg Novi, Montenegro, 2013., p. 146.

Категорија М51:

1. **Dimić, I.**, Cvijović-Alagić, I., Rakin, M., Bugarski, B.: Analysis of metal ion release from biomedical implants, - *Metall Mater Eng*, vol. 19, no. 2, pp. 167-176, 2013 (ISSN 2217-8961).

Категорија М64:

1. Barjaktarević, D.R., **Dimić, I.D.**, Đokić, V.R., Rakin, M.P.: Corrosion behavior of pure titanium and Ti-13Nb-13Zr alloy in artificial saliva solution, - *Book of Abstracts Third Conference of Young Chemists of Serbia*, Belgrade, Serbia, 2015., p. 79.

<u>Други радови који су проистекли из доктората:</u>

Категорија М23:

1. Barjaktarević, D.R., **Dimić, I.D.**, Cvijović-Alagić, I.Lj., Veljović, Đ.N., Rakin, M.P.: Corrosion resistance of high pressure torsion obtained commercially pure titanium in acidic solution, - *Tehn vjesn*, vol. 24, no. 6, pp. 1689-1695, 2017 (**IF=0.723**) (ISSN 1330-3651).

Категорија М24:

1. Barjaktarević, D.R., Cvijović-Alagić, I.Lj., **Dimić, I.D.**, Đokić, V.R., Rakin, M.P.: Anodization of Ti-based materials for biomedical applications: A review, - *Metall Mater Eng*, vol. 22, no. 3, pp. 129-143, 2016 (ISSN 2217-8961).

Категорија М34:

1. Barjaktarević, D.R., **Dimić, I.D.**, Cvijović-Alagić, I.Lj., Đokić, V.R., Bajat, J.B., Rakin, M.P.: Corrosion behavior of nanotubular oxide layer formed on titanium and Ti–13Nb–13Zr alloy processed by high pressure torsion, - *Book of Abstracts YUCOMAT 2017*, Herceg Novi, Montenegro, 2017., p. 101.

Категорија М64:

1. Barjaktarević, D.R., **Dimić, I.D.**, Đokić, V.R., Rakin, M.P.: Nanotubular oxide layer formation on Ti-13Nb-13Zr alloy as a function of anodizing time, - *Book of Abstracts Fourth Conference of Young Chemists of Serbia*, Belgrade, Serbia, 2016., p. 90.

5. ЗАКЉУЧАК И ПРЕДЛОГ

На основу свега наведеног Комисија сматра да докторска дисертација кандидата **Иване Д. Дамњановић, дипл. инж. техн.,** под насловом **„Биокомпатибилност и понашање у корозионој средини материјала на бази титана за израду денталних импланата“** представља значајан и оригиналан научни допринос у датој области, што је и потврђено кроз објављивање радова у часописима међународног и националног значаја. Предмет и циљеви који су постављени су јасно наведени и у потпуности остварени. Комисија је мишљења да докторска дисертација под називом „Биокомпатибилност и понашање у корозионој средини материјала на бази титана за израду денталних импланата“ у потпуности испуњава све захтеване критеријуме, као и да је кандидат током израде дисертације показао изузетну научно истраживачку способност у свим фазама израде ове дисертације.

Имајући у виду квалитет, обим и научни допринос постигнутих и приказаних резултата, Комисија предлаже Наставно-научном већу Технолошко-металуршког факулета Универзитета у Београду, да прихвати овај Реферат, пружи на увид јавности поднету докторску дисертацију кандидата Иване Д. Дамњановић, дипл. инж. техн., у законом предвиђеном року, као и да Реферат упути на коначно усвајање 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, 15.05.2018.

ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ

.....
др Бранко Бугарски, редовни професор
Технолошко-металуршки факултет Универзитета у Београду

.....
др Марко Ракин, редовни професор
Технолошко-металуршки факултет Универзитета у Београду

.....
др Ивана Цвијовић-Алагић, научни сарадник
Институт за нуклеарне науке „Винча“ Универзитета у Београду

.....
др Јелена Бајат, редовни професор
Технолошко-металуршки факултет Универзитета у Београду

.....
др Ђорђе Вељовић, доцент
Технолошко-металуршки факултет Универзитета у Београду