

Број	20.10.2022	Својство
05	19670	

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ  
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА  
НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ

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

На седници Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу одржаној дана 13.09.2022. године, одлуком број IV-03-651/36 формирана је Комисија за оцену и одбрану докторске дисертације под називом „Терапијски ефекти еритропоетина у директном прекривању инфламиране зубне пулпе“, кандидата Милоша Папића, у следећем саставу:

1. др Биљана Љујић, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Генетика, председник;
2. др Ирена Танасковић, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Хистологија и ембриологија, члан;
3. др Ивана Радовић, ванредни професор Стоматолошког факултета Универзитета у Београду за ужу област Клиничке стоматолошке науке, члан.

Комисија је прегледала и проучила докторску дисертацију кандидата Милоша Папића и подноси Наставно-научном већу следећи:

## 2. Извештај комисије о оцени и одбрани завршене докторске дисертације

### 2.1. Опис докторске дисертације

Докторска дисертација кандидата Милоша Папића под називом „Терапијски ефекти еритропоетина у директном прекривању инфламиране зубне пулпе“, урађена је под менторством проф. др Милице Поповић, ванредног професора Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Болести зуба и ендодонција.

У уводном делу и теоретском разматрању, кандидат је на јасан и прецизан начин и цитирајући релевантну литературу изложио релевантне информације које се односе на ембрионални развој пулпо-дентинског комплекса, реакције зубне пулпе на експонирање,

индикације и патофизиолошке и молекуларне механизме зарастања пулпне ране након директног прекривања, као и успешност и значај директног прекривања у очувању виталитета зубне пулпе. Кандидат је описао обрасце експресије еритропоетина и његовог рецептора у различитим ткивима, функције еритропоетина уз посебан осврт на ткивно-заштитне функције и терапијске ефекте. Такође, кандидат се осврнуо на и описао експерименталне моделе директног прекривања пулпе.

Циљеви и хипотезе истраживања јасно су изложени и дефинисани у складу са одобреним приликом пријаве тезе. Кандидат се у својој докторској дисертацији бавио експресијом еритропоетина у ткиву зубне пулпе, као и терапијским ефектима примењеног еритропоетина на зарастање у поступку директног прекривања инфламационе зубе пулпе.

Материјал и методе рада су прецизно формулисани и подударају се са одобреним приликом пријаве тезе. Истраживање је осмишљено као експериментална студија на животињама *in vivo*. За потребе студије коришћено је 60 пацова Wistar соја који су одгајани у виваријуму Факултета медицинских наука, Универзитета у Крагујевцу, старости осам недеља, просечне масе  $250 \pm 50$  грама. Експериментални модел експонирања спроведен је излагањем зубне пулпе првих левих и десних максиларних молара оралној средини на 48 сати, а потом су зубне пулпе директно прекривене еритропоетином, калцијум хидроксидом, минерал триоксид агрегатом, комбинацијом минерал триоксид агрегата и еритропоетина или су остављене непрекривене. Након 28-ог дана од директног прекривања пулпе, животиње су жртвоване цервикалном дислокацијом након чега су прикупљени узорци крви и узорци максила и зуба. Узорци крви користили су за биохемијске анализе (системски маркери оксидативног статуса), док су узорци зуба користили за имунохистохемијску анализу експресије еритропоетина и еритропоетинског рецептора, хистолошку анализу инфламације и минерализације зубне пулпе и анализу ткивне експресије гена методом квантитативне ланчане реакције полимеразе у реалном времену (EPO, EPO-R, TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IFN- $\gamma$ , IL-6, GRO, IL-10, TGF- $\beta$ 1, ALP, OCN, DSPP, DMP-1).

Резултати истраживања су систематично приказани у табелама (укупно 11), графицима (укупно 11) и сликама (укупно 2). На основу изнетих резултата уочава се разлика у експресији еритропоетина и еритропоетинског рецептора између директно прекривене и експониране зубне пулпе. Такође, као кључни закључак намеће позитиван учинак примењеног еритропоетина на инфламацију и минерализацију зубне пулпе након директног прекривања.

У поглављу „Дискусија“ детаљно су објашњени резултати истраживања уз осврт на претходно спроведена истраживања других аутора. Детаљно су анализирани добијени резултати експресије еритропоетина и еритропоетинског рецептора у ткиву зубне пулпе имунохистохемијском анализом и анализом ткивне експресије гена методом квантитативне ланчане реакције полимеразе у реалном времену. Такође, упоређени су

добијени резултати хистолошке анализе и анализе ткивне експресије гена за параметре инфламације и минерализације зубне пулпе након директног прекривања препаратима који су садржали еритропоетин са претходним налазима других аутора.

## **2.2. Значај и допринос докторске дисертације са становишта актуелног стања у одређеној научној области**

Досадашње студије које су се бавиле ефектима материјала за директно прекривање показале су ниску ефикасност уобичајено коришћених материјала (калцијум хидроксида и минерал триоксид агрегата) на зарастање инфламиране зубне пулпе. Из овог разлога, претходним истраживањима других аутора покушано је да се постојећи материјали замене или оплемене биомолекулима који би деловали антиинфламаторно и уједно поспешили репарацију и регенерацију у директном прекривању инфламиране зубне пулпе. Такође, скорашње студије указују на висок значај ендогено формираног еритропоетина у инфламацији и регенерацији, а препарати еритропоетина се последњих година истражују у погледу терапије повреда различитих ткива и органа. Претходна истраживања других аутора указују да примена еритропоетина у терапији повреда других ткива остварује различите позитивне ефекте осликане кроз његово анти-инфламаторно, ангиогено, антиоксидативно и регенеративно дејство. До сада је објављено само једно истраживање експресије еритропоетина и еритропоетинског рецептора у здравој и инфламираној зубној пулпи. Међутим, њихова експресија након експонирања и директног прекривања зубне пулпе није била у сфери истраживања до момента израде ове докторске дисертације.

Резултати истраживања ове докторске дисертације указују на различиту експресију еритропоетина и његовог рецептора у експонираној и директно прекривеној пулпи. Имајући у виду да експонирана зубна пулпа пролази кроз различите фазе инфламације, ангиогенезе и минерализације, истраживање у оквиру ове докторске дисертације по први пут испитује могуће терапијске ефекте локално апликованих препарата еритропоетина у директном прекривању пулпе. Такође, ово истраживање по први пут испитује и ефекте комбиновања минерал триоксид агрегата и еритропоетина у директном прекривању зубне пулпе.

Резултати овог истраживања показују да еритропоетин може бити погодан за примену у терапији директним прекривањем зубне пулпе јер остварује ефекте који су приближни, а у појединим аспектима и побољшани у односу на златни стандард терапије.

### **2.3. Оцена да је урађена докторска дисертација резултат оригиналног научног рада кандидата у одговарајућој научној области**

Претрагом доступне литературе прикупљене детаљним и систематским претраживањем биомедицинских база података "Medline", "KoBSON", "PubMed" и "Google Scholar", уз коришћење одговарајућих кључних речи: „*erythropoietin*“, „*direct pulp capping*“, „*dental pulp exposure*“ и „*inflammation*“ нису пронађене студије сличног дизајна. Сходно томе, Комисија констатује да докторска дисертација кандидата Милоша Папића под називом „Терапијски ефекти еритропоетина у директном прекривању инфламиране зубне пулпе“ представља резултат оригиналног научног рада.

### **2.4. Преглед остварених резултата рада кандидата у одређеној научној области**

#### **А. Лични подаци**

Кандидат Милош Папић рођен је 12.03.1992. године у Крагујевцу, Република Србија. Завршио је Медицинску школу са домом ученика "Сестре Нинковић" у Крагујевцу, смер зубни техничар, 2010. године. Факултет медицинских наука у Крагујевцу, Интегрисане академске студије стоматологије, уписао је школске 2010/2011. године, а дипломирао 2015. године са просечном оценом 9,55 (девет и 55/100) и као најбољи дипломац у својој генерацији стекао звање доктора стоматологије. Докторске академске студије на Факултету медицинских наука у Крагујевцу уписао је школске 2015/2016. године, изборно подручје, Истраживања у стоматологији. Специјалистичке студије из здравствене области Болести зуба и ендодонција уписао је 2017. године. и завршио 2021. године чиме је стекао звање специјалисте Болести зуба и ендодонције.

Од 2016. године запослен је на Факултету медицинских наука у звању сарадника у настави, а од 2021. године у звању асистента за ужу научну област Болести зуба и ендодонција. Члан је Стоматолошке коморе Србије и Удружена ендодонтиста Србије.

Више пута је награђиван за једног од најбољих студента на Интегрисаним академским студијама стоматологије, Факултета медицинских наука. Током школске 2014/2015. године био је стипендиста фонда за младе таленте Р. Србије „Доситеја“, Министарства омладине и спорта. Добитник је награде „Српског лекарског друштва“ за најбоље дипломираног студента на студијама стоматологије у 2015. години.

Активно се бави научно-истраживачким радом. Учесник је Јуниор пројеката под називом: „Ефекти еритропоетина и аспирина у терапији директним прекривањем реверзибилно инфламиране зубне пулпе“ и „Утицај сојних разлика на патогенезу периапикалних лезија зуба у два соја пацова Dark Agouti и Albino Oxford“ финансираних од стране Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу.

Кандидат је аутор више оригиналних научних радова и први аутор у једном раду објављеном у часопису индексираним на *SCI* листи. Резултати рада наведени под редним бројем 1 саставни су део докторске дисертације, чиме је кандидат испунио услов за одбрану докторске дисертације.

## **Б. Списак објављених радова**

1. **Papic M**, Zivanovic S, Vucicevic T, Papic MV, Zdravkovic D, Milivojevic N, Virijevic K, Zivanovic M, Mircic A, Ljubic B, Lukic ML, Popovic M. Pulpal expression of erythropoietin and erythropoietin receptor after direct pulp capping in rat. *Eur J Oral Sci.* 2022;130:e12888. **M23**
2. Zivanovic S, **Papic M**, Vucicevic T, Miletic Kovacevic M, Jovicic N, Nikolic N, Milasin J, Paunovic V, Trajkovic V, Mitrovic S, Lukic ML, Lukic A, Ljubic B. Periapical lesions in two inbred strains of rats differing in immunological reactivity. *International Endodontic Journal.* 2022;55:64-78. **M21a**
3. Papic M, **Papic M**, Zivanovic S, Vuletic M, Zdravkovic D, Misic A, Miletic Kovacevic M, Popovic M. The prevalence of oval-shaped root canals: A morphometric study using cone-beam computed tomography and image analysis software. *Aust Endod J.* 2022;48:158-69. **M23**

### **2.5. Оцена о испуњености обима и квалитета у односу на пријављену тему**

Спроведено истраживање у потпуности је усклађено са пријављеном темом докторске дисертације. Циљеви истраживања и примењена методологија идентични су са одобреним у пријави тезе. Докторска дисертација кандидата Милоша Папића садржи следећа поглавља: Увод, Циљеви и хипотезе, Материјал и методе, Резултати, Дискусија, Закључци и Литература. Написана је на 95 страна и има 5 фигура, 2 слике, 11 графика и 11 табела. Поглавље „Литература“ садржи 272 цитиране библиографске јединице из иностраних и домаћих стручних публикација.

На основу претходно изнетих чињеница, Комисија сматра да завршена докторска дисертација кандидата Милоша Папића под називом „**Терапијски ефекти еритропоетина у директном прекривању инфламиране зубне пулпе**“, по обиму и квалитету израде у потпуности одговара пријављеној теми дисертације.

### **2.6. Научни резултати докторске дисертације**

- Показано је да је експонирање зубне пулпе праћено израженом експресијом еритропоетинског рецептора, а директно прекривање пулпе калцијум хидроксидом или минерал триоксид агрегатом израженом експресијом еритропоетина.

- Експонирање зубне пулпе праћено је израженом инфламацијом пулпе, а степен инфламације је значајно нижи након директног прекривања пулпе различитим материјалима.
- Директно прекривање пулпе препаратима који садрже еритропоетин умањује степен инфламације експониране зубне пулпе. Такође је показано да је ефекат сличан уобичајено коришћеним материјалима за директно прекривање.
- Директно прекривање експониране зубне пулпе доводи до формирања дентинског моста. Квалитет дентинског моста формираног након директног прекривања препаратима који садрже еритропоетин је сличан квалитету постигнутим са уобичајено коришћеним материјалима (калцијум хидроксидом и минерал триоксид агрегатом).
- Директно прекривање експониране зубне пулпе доводи до смањења експресије проинфламаторних цитокина (TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IFN- $\gamma$  и GRO) у односу на експонирану нетретирану зубну пулпу. Експресија имунорегулаторних цитокина (TGF- $\beta$ 1 и IL-10) значајно је виша у директно прекривеној него у експонираној нетретираној зубној пулпи у односу на здраву контролу. Овај закључак додатно потврђује анализа односа проинфламаторних/имунорегулаторних цитокина где експонирана нетретирана пулпа показује значајно више вредности односа IL-1 $\beta$ /IL-10, IFN- $\gamma$ /IL-10, TNF- $\alpha$ /TGF- $\beta$ , IL-1 $\beta$ /TGF- $\beta$  и IFN- $\gamma$ /TGF- $\beta$  у поређењу са зубном пулпом директно прекривеном било којим од испитиваних материјала.
- Постоји разлика у експресији проинфламаторних али не и имунорегулаторних цитокина између зубних пулпи директно прекривених препаратима који садрже еритропоетин у односу на калцијум хидроксид и минерал триоксид агрегат. Експресија цитокина IFN- $\gamma$  и IL-6 виша је након директног прекривања пулпе препаратима који садрже еритропоетин у односу на калцијум хидроксид, а експресија цитокина GRO виша је након директног прекривања пулпе препаратима који садрже еритропоетин у односу на калцијум хидроксид и минерал триоксид агрегат.
- Директно прекривање доводи до повећања експресије маркера одонтобласте активности (ALP, OCN, DSPP и DMP-1) у зубној пулпи у односу на здраву контролу. Експонирање зубне пулпе није довело до повећања маркера одонтобласте активности у односу на здраву контролу.
- Постоји разлика у експресији маркера одонтобластне активности у пулпи директно прекривеној препаратима који садрже еритропоетин у односу на калцијум хидроксид и минерал триоксид агрегат. Директно прекривање применом минерал триоксид агрегат+еритропоетин доводи до значајног повећања експресије маркера одонтобласте активности (OCN и DMP-1) у односу на експонирану нетретирану пулпу за разлику од директног прекривања другим испитиваним материјалима. Директно прекривање применом минерал триоксид агрегата доводи до значајног повећања експресије маркера одонтобласте активности ALP у односу на експонирану нетретирану пулпу за разлику од директног прекривања другим испитиваним материјалима.

- Постоји разлика у вредностима системских параметара оксидативног стреса између група са здравом, експонираном и директно прекривеном пулпом. Директно преривање пулпе препаратима који садрже еритропоетин снижава вредности прооксидативних параметара (TBARS, NO<sub>2</sub><sup>-</sup>, O<sub>2</sub><sup>-</sup> и H<sub>2</sub>O<sub>2</sub><sup>-</sup>) у односу на експонирану нетретирану и здраву зубну пулпу. Директно преривање пулпе препаратима који садрже еритропоетин повећава вредности антиоксидативних параметара (CAT, SOD и GSH) у односу на експонирану нетретирану пулпу. Ефекти препарата који садрже еритропоетин слични су ефектима директног прекривања зубне пулпе калцијум хидроксидом и минерал триоксид агрегатом.

## 2.7. Примењивост резултата у теорији и пракси

Добијени резултати овог истраживања дају оригинални и важан допринос разумевању репараторних механизма зарастања пулпне ране након експонирања и директног прекривања. Познавање свих механизма укључених у зарастање пулпне ране омогућава истраживања и примену нових материјала који ће циљано активирати наведене механизме и повећати извесност успеха терапије директним прекривањем. Такође, резултати истраживања показали су да еритропоетин може бити погодан за примену у терапији директним прекривањем зубне пулпе јер остварује ефекте који су слични, а у појединим аспектима и побољшани у односу на златни стандард. Овакви резултати могли би да укажу на правце следећих истраживања механизма деловања еритропоетина на зубну пулпу, али и одговарајућих доза, формулација и облика апликације овог материјала у терапији директним прекривањем пулпе.

## 2.8. Начин презентовања резултата научној јавности

Резултати ове студије публиковани су као оригинално истраживање у часопису индексираном на SCI листи (категорија M20).

1. **Papic M**, Zivanovic S, Vucicevic T, Papic MV, Zdravkovic D, Milivojevic N, Virijevec K, Zivanovic M, Mircic A, Ljujic B, Lukic ML, Popovic M. Pulpal expression of erythropoietin and erythropoietin receptor after direct pulp capping in rat. Eur J Oral Sci. 2022;130:e12888. **M23**

## ЗАКЉУЧАК

Комисија за оцену и одбрану завршене докторске дисертације кандидата Милоша Папића под називом „**Терапијски ефекти еритропоетина у директном прекривању инфламиране зубне пулпе**“, сматра да је истраживање базирано на актуелним сазнањима и одговарајућој методологији и да је прецизно и адекватно постављено и спроведено.

Комисија сматра да докторска дисертације кандидата Милоша Папића, под менторством проф. др Милице Поповић, представља оригинални научни допринос и од великог је научног и практичног значаја са аспекта разумевања експресије и терапијских ефеката еритропоетина у директном прекривању инфламиране зубне пулпе.

Комисија са задовољством предлаже Наставно-научном већу Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу да докторска дисертација под називом „**Терапијски ефекти еритропоетина у директном прекривању инфламиране зубне пулпе**“ кандидата Милоша Папића буде позитивно оцењена и одобрена за јавну одбрану.



## ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ

**др Биљана Љујић**, ванредни професор Факултета медицинских наука  
Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Генетика, председник



---

**др Ирена Танасковић**, редовни професор Факултета медицинских наука  
Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Хистологија и ембриологија, члан



---

**др Ивана Радовић**, ванредни професор Стоматолошког факултета  
Универзитета у Београду за ужу област Клиничке стоматолошке науке, члан



---

У Крагујевцу, \_\_\_\_\_ 2022. године