



Universitatea Națională
de Știință și Tehnologie
POLITEHNICA BUCUREȘTI



UNIVERSITATEA NAȚIONALĂ DE ȘTIINȚĂ ȘI
TEHNOLOGIE POLITEHNICA BUCUREȘTI

Școala doctorală Inginerie Chimică și Biotehnologii

Domeniul de doctorat: Inginerie Chimică

Teză de Doctorat

NANOBIOMATERIALE

- Rezumat -

Profesor coordonator

Prof. Dr.. Ing. Ecaterina Andronescu

Student-doctorand

Ing. Alexandra Elena Oprea (Stoica)

București

2023

Cuprins

- A. Prezentarea temei doctorale, a metodelor și conceptelor utilizate
 - I. Background teoretic
 - I.1. Nanomateriale
 - I.2. Materiale nanofibroase pentru Ingineria Țesuturilor
 - I.1.2. Materiale nanofibroase cu aplicații în Ingineria Țesutului Osos
 - I.1.2. Materiale nanofibroase pentru regenerarea Țesutului Moale
 - I.3. Tehnica Electrospinning-ului
 - I.3.1. Concepte de bază
 - I.3.2. Provocări ale Electrospinning-ului în Ingineria Tisulară
- B. Publicații / Contribuția personală
 - Publicația I – Pharmaceutics (Q1, IF=5.4)
 - Publicația II – Internation Journal of Molecular Science (Q1, IF=5.6)
 - Publicația III – Polymers (Q1, IF=5.0)
- C. Concluzii generale
- D. Bibliografie

Cuvinte cheie: electrospinning; nanofibre; vindecarea rănilor; pansamente; regenerarea țesuturilor; agenți antimicrobieni; *in vitro*; *in vivo*; biocompatibilitate; silice fibroasă, PVA; chitosan; acid usnic; PET reciclat; magnetită.

Lista figurilor

A. Prezentarea temei doctorale, a metodelor și conceptelor utilizate

Figure 1. Comparative illustration of dimensions of nanomaterial

Figure 2. Schematic illustration displaying the classification of nanomaterials according to various parameters

Figure 3. Applications of nanomaterials in various domains

Figure 4. The utilization of electrospun nanofibers across multiple fields

Figure 5. Biomedical applications of nanofibers obtained by ES technique

Figure 6. Schematically representation of the bone healing process

Figure 7. Electrospun nanofibrous mats for biomedical applications

Figure 8. Bone repair and regeneration mechanism induced by modified fibrous mats

Figure 9. Phases of wound healing

Figure 10. Different types of dressings

Figure 11. Characteristics of an ideal wound dressing

Figure 12. Main categories of NMs that can be applied in wound treatment

Figure 13. Growth-factor-loaded DDSs for increased wound healing

Figure 14. Schematically representation of ES method

Figure 15. Different types of spinnerets used in ES

Figure 16. Various categories of collectors utilized in ES

Figure 17. Method of fabrication and application domains of porous NFs

B. Publicații / Contribuția personală

Publicația I – Pharmaceutics

Figure 1. X-ray diffractogram recorded for PET@Fe₃O₄@UA

Figure 2. SEM images for PET@Fe₃O₄@UA at various flows ((a₁,a₂)—5 mL/h; (b₁,b₂)—7.5 mL/h; (c₁,c₂)—10 mL/h)

Figure 3. TEM images for nanostructured membranes of PET@Fe₃O₄@UA at a flow rate of 5 mL/h (PET@Fe₃O₄@UA_5)

Figure 4. The FT-IR spectra for PET@Fe₃O₄@UA membranes.

Figure 5. Zoom-in from the full spectrum (upside) to the monoisotopic peak of usnic acid, sample (red), reference (green), and simulated spectrum (black)

Figure 6. MALDI slide, sample (PET@Fe₃O₄@UA), reference compound, and scanning area.

Figure 7. Surface distribution of usnic acid M+H peak, C₁₈H₁₆O₇

Figure 8. Surface distribution of usnic acid M+Na peak, C₁₈H₁₆O₇Na

Figure 9. Graphical representation of the recorded absorbance values for *S. aureus* cultures, expressing the multiplication capacity of these cells after cultivation for 24 h in the presence of recycled PET polymer materials and control (planktonic microorganisms without materials). * p < 0.05; ** p < 0.001

Figure 10. Graphical representation of the absorbance values recorded for *P. aeruginosa* cultures expressing the multiplication capacity of bacteria cells after cultivation for 24 h in the presence of recycled PET polymer materials and control (planktonic microorganisms without materials). * p < 0.05; ** p < 0.001

Figure 11. Graphical representation of the absorbance values recorded for cultures of *C. albicans*, expressing the multiplication capacity of these cells after cultivation for 24 h in the presence of recycled PET polymer materials and control (planktonic microorganisms without materials). * p < 0.05; ** p < 0.001

Figure 12. Graphical representation of CFU/mL (colony forming units/mL) representing the number of *S. aureus* cells included in the monospecific biofilms developed on the surface of the materials obtained for 24 h, 48 h, and 72 h at 37 °C. (* p < 0.05; by comparing biofilm formation on PET control and corresponding UA containing PET, ns = not significant)

Figure 13. Graphical representation of CFU/mL (colony forming units/mL) representing the amount of *P. aeruginosa* cells included in the monospecific biofilms developed on the surface of the materials obtained for 24 h, 48 h, and 72 h at 37 °C. (* p < 0.05; by comparing biofilm formation on PET control and corresponding UA containing PET)

Figure 14. Graphic representation of CFU/mL (colony forming units/mL) representing the number of *C. albicans* cells included in the monospecific biofilms developed on the surface of the materials obtained for 24 h, 48 h, and 72 h at 37 °C. (* p < 0.05; ** p < 0.001 by comparing biofilm formation on PET control and corresponding UA containing PET)

Figure 15. The effects of PET@Fe₃O₄@UA subcutaneous implantation in mice on the C-reactive protein (CRP) levels at 24 h and 7 days post-surgery

Figure 16. Biocompatibility analysis of PET_Fe₃O₄@UA_10 and PET@Fe₃O₄@UA_5 at 24 h and 7 days post-implantation. (a) H&E stain; (b) Masson-Goldner trichrome stain. Material (*); Scale bar 200 μ m

Figure 17. TNF- α protein expression as revealed by confocal microscopy at 24 h and 7 days post-implantation. TNF- α is labeled green, and the nuclei are counterstained with DAPI

Publicația II – Internation Journal of Molecular Science

Figure 1. FT-IR spectra of PVA, CS, UA, and 5%PVA_2%CS and 5%PVA_2%CS-UA electrospun nanofiber meshes

Figure 2. SEM images of electrospun nanofibers obtained for the 5%PVA_2%CS nanofiber mesh

Figure 3. SEM images of electrospun nanofibers obtained for the 5%PVA_2%CS-UA nanofiber mesh

Figure 4. SEM images fibrous mats (without UA) after immersion in: (a) SBF for 72 h, (b) PBS for 72 h

Figure 5. XTT assay after exposure of cells to the 5%PVA_2%CS-UA and 5%PVA_2%CS nanofibers mesh

Figure 6. GSH Assay for AFSC after being in contact with the 5%PVA_2%CS and 5%PVA_2%CS-UA meshes

Figure 7. Fluorescence micrographs for (a) 5%PVA_2%CS mesh; (b) 5%PVA_2%CS-UA mesh, and (c) control

Figure 8. The mean value of log₁₀ CFU (colony-forming units)/mL of *S. aureus* recorded at 24 h, 48 h, 72 h for the 5%PVA_2%CS-UA mesh compared to the control

Figure 9. Electrospinning process. The solutions are expelled in jets through the syringe and form nanofibers on the rotating collector

Publicația III – Polymers

Figure 1. X-ray diffractogram recorded for PET@Fe₃O₄@UA

Figure 2. SEM images for PET@Fe₃O₄@UA at various flows (a1 and a2 – 5 mL/h; b1 and b2 – 7.5 mL/h; c1 and c2 – 10 mL/h)

Figure 3. TEM images for nanostructured membranes of PET@Fe₃O₄@UA at a flow rate of 5 mL/h (PET@Fe₃O₄@UA_5)

Figure 4. The FT-IR spectra for PET@Fe₃O₄@UA membranes

Figure 5. Graphical representation of the recorded absorbance values for *S. aureus* cultures, expressing the multiplication capacity of these cells after cultivation, for 24h in the presence of recycled PET polymer materials and control (Planktonic microorganisms without materials)

Figure 6. Graphical representation of the absorbance values recorded for *P. aeruginosa* cultures expressing the multiplication capacity of bacteria cells after cultivation for 24 h in the presence of recycled PET polymer materials and control (Planktonic microorganisms without materials)

Figure 7. Graphical representation of the absorbance values recorded for cultures of *C. albicans*, expressing the multiplication capacity of these cells after cultivation for 24h in the presence of recycled PET polymer materials and control (Planktonic microorganisms without materials)

Figure 8. Graphical representation of CFU/mL (colony forming units/mL) representing the amount of *S. aureus* cells included in the monospecific biofilms developed on the surface of the materials obtained for 24h, 48h, and 72h at 37°C

Figure 9. Graphical representation of CFU/mL (colony forming units/mL) representing the amount of *P. aeruginosa* cells included in the monospecific biofilms developed on the surface of the materials obtained for 24h, 48h, and 72h at 37°C

Figure 10. Graphic representation of CFU/mL (colony forming units/mL) representing the amount of *C. albicans* cells included in the monospecific biofilms developed on the surface of the materials obtained for 24h, 48h, and 72h at 37°C

Figure 11. The effects of PET@Fe₃O₄@UA subcutaneous implantation in mice on the C-reactive protein (CRP) levels at 24 h and 7 days post-surgery

Figure 12. Biocompatibility analysis of PET_Fe₃O₄@UA_10 and PET@Fe₃O₄@UA_5 at 24 h and 7 days post-implantation. (a) H&E stain; (b) Masson-Goldner trichrome stain. Material (*); Barr 200 µm

Figure 13. TNF- α protein expression as revealed by confocal microscopy at 24 h and 7 days post-implantation. TNF- α is labeled green, and the nuclei are counterstained with DAPI.

List tabelurilor

A. Presentation of the doctoral theme and the methods and concepts used

Table 1. Classification of nanomaterials according to various criteria

Table 2. Biomedical application of electrospun fibrous materials

Table 3. Summary of various nanofibrous mats with application in BTE

Table 4. Some examples of the various nanofibrous scaffolds with applications in skin TE

Table 5. Different ES classification according to collector shape and design of ES setup

Table 6. Variables of the electrospinning process

Publicații / Contribuția personală

Publicația I – Pharmaceutics

N/A

Publicația II – Internation Journal of Molecular Science

Table 1. Electrospinning Operating Parameters

Publicația III – Polymers

Table 1. The parameters used for electrospinning

Table 2. Histomorphometric scoring used to grade inflammation and neovascularization in the tissue surrounding subcutaneous implants

Obiectivul prezentei teze de doctorat a fost obținerea și caracterizarea (structurală și funcțională) a unor membrane nanostructurate cu consistență fibrilară obținute folosind tehnica electrospinning cu aplicații în ingineria țesuturilor (TE).

Prima secțiune a acestei teze oferă un fundal literar, descriind concepte care se referă la nanomateriale și materiale nanofibroase pentru TE (aplicații destinate ingineriei țesutului osos și pansamentelor pentru răni), precum și metoda electrospinning, de la concepte de bază la provocări și scaffolduri nanofibroase pentru regenerarea țesuturilor.

Electrospinningul este o tehnică simplă și versatilă, utilizată pentru fabricarea fibrelor continue cu diametre variind între micrometri și câțiva nanometri. Tehnica permite utilizarea unui număr mare de polimeri. Materialele fibroase rezultate prezintă o suprafață specifică mare, pori continui interconectați, rugozitate ridicată a suprafeței și, de obicei, porozități foarte mari. În primul rând, teza introduce sinteza și caracterizarea materialelor nanofibroase de siliciu (SiO_2) produse prin electrospinning și calcinarea ulterioară folosind ca precursori tetraetil ortosilicatul (TEOS) și alcoolul polivinilic (PVA). Acesta este primul raport despre dezvoltarea unor structuri de silice fibroasă prin tehnica electrospinningului, folosind ca precursori tetraetil ortosilicatul (TEOS) și alcoolul polivinilic (PVA). Detaliile elementare și microstructurale ale structurilor fibrilare obținute au fost evaluate printr-o combinație de analize în infraroșu, termale, precum și tehnici de microscopie avansate. Obținerea rețelelor de siliciu pur a fost posibilă prin aplicarea unui tratament termic la o temperatură de 500°C timp de 2 ore pentru a elimina PVA-ul din sistem.

Pentru a investiga caracteristicile morfologice și dimensionale ale probelor de silice/PVA respectiv de silice, au fost colectate micrografiile SEM. Ca o remarcă generală, se observă formarea unor rețele fibroase macroporoase alcătuite din fibre fără defecte, distribuite uniform și orientate aleatoriu cu diametre de dimensiuni nano. Pe lângă diametrele mai mici, tratamentul termic aplicat are ca rezultat și formarea unui material mai dens, mai compact. Microstructura fibrelor obținute a fost observată și cu ajutorul TEM. Formarea de nanofibre cu o suprafață netedă predominantă se observă pentru proba nematurată și necalcinată, fiind prezente doar câteva structuri de PVA. În schimb, nanofibrele cu suprafețe exclusiv netede sunt observate în cazul materialului nematurat, dar calcinat, validând rezultatele compoziționale anterioare în ceea ce privește formarea rețelelor de siliciu pur. Mai mult, micrografiile TEM confirmă observațiile SEM cu privire la distribuția mai îngustă a diametrului nanofibrelor calcinate. În cazul probelor

maturate pentru 1.5 ore se observă o creștere a rugozității suprafeței fibrelor necalcinate. Acest lucru se datorează formării abundente și captării particulelor de PVA în timpul procesului de sinteză. Această ipoteză este susținută în continuare de absența unor astfel de structuri de particule de PVA după calcinare.

În vederea evaluării capacității de reparare și regenerare, materialele obținute prin electrospinning au fost evaluate la 4 săptămâni de la implantarea în defectele osoase create artificial a nivelului craniului soarecilor. Imaginile SEM ale probelor osoase la 4 săptămâni după operație arată că populațiile de osteoblaste apar de la periferia defectului către centru, pentru toate cele 4 grupuri testate. Probele pe suprafața cărora se observă celule mai abundente sunt cele din grupurile implantate împreună cu vitronectină (VN), datorită rolului benefic al VN în promovarea aderenței și diferențierii celulare. Materialele dezvoltate în acest studiu s-au dovedit a fi candidați promitatori pentru ingineria de țesut osos.

Leziunile și bolile pielii necesită un tratament precis, folosind biomateriale netoxice și neinvazive, care urmăresc să mimeze structurile naturale ale corpului. Există o nevoie puternică de a dezvolta biodispozitive capabile să găzduiască nutrienți și molecule bioactive și să genereze procesul de vascularizare. Electrofilarea sau electrospinningul este o tehnică importantă, deoarece este capabilă să producă structuri fibroase cu aplicații în ingineria țesuturilor și pansamentele rănilor. Cea mai bună modalitate de a obține astfel de structuri prin tehnica electrospinningului pentru vindecarea rănilor este alegerea a doi polimeri care se completează reciproc în ceea ce privește proprietățile lor.

În al doilea rând, prezenta teză de doctorat se concentrează pe fabricarea și caracterizarea unei rețele de nanofibre obținute prin electrospinning compuse din alcool polivinilic (PVA), chitosan (CS) și acid usnic (UA). Obiectivul principal al acestui studiu este de a investiga aplicațiile potențiale ale acestei rețele de nanofibre în domeniul vindecării rănilor. Pe de o parte, PVA este un polimer sintetic solubil în apă utilizat pe scară largă pentru prepararea hidrogelurilor în domeniul biomedicinii datorită biocompatibilității, solubilității în apă, netoxicității și proprietăților mecanice considerabile. PVA-ul poate fi supus ușor procesului de electrofilare și poate oferi o stabilitate mecanică bună rețelei, dar este necesară îmbunătățirea proprietăților sale biologice. Pe de altă parte, chitosanul (CS) are proprietăți biologice bune, inclusiv biodegradabilitate, nontoxicitate, biocompatibilitate și proprietăți antimicrobiene. Cu toate acestea, este mai greu de electrofilat și nu prezintă proprietăți mecanice la fel de bune ca

PVA. Deoarece aceste structuri permit, de asemenea, încorporarea agenților bioactivi datorită raportului lor mare de suprafață-volum, punctul interesant a fost de a încorpora acidul usnic în structură, deoarece este un agent alternativ natural și adecvat pentru tratamentul arsurilor care evită utilizarea necorespunzătoare sau excesivă a antibioticelor și a altor biomolecule invazive. Obiectivul principal al acestui studiu fiind acela de a investiga aplicațiile potențiale ale acestor rețele de nanofibre în domeniul vindecării rănilor. Analizele fizico-chimice au demonstrat prezența unei morfologii fibroase, cu fibrele cu diametre cuprinse între 14.86 nm și 75.06 nm. Pentru proba fără acid usnic, dimensiunea fibrelor variază între 14 și 75 nm, cu dimensiunea predominantă între 30 și 40 nm. În ceea ce privește proba cu acid usnic, dimensiunile fibrelor variază între 28 și 203 nm cu dimensiunea medie în jurul a 60-80 nm, fiind evident faptul că introducerea acidului usnic în sistem a dus la creșterea diametrului fibrelor.

În ceea ce privește viabilitatea celulară, testul XTT pune în evidență faptul că ambele probe prezintă o bună biocompatibilitate; gradul de viabilitate celulară fiind peste 90% la toate cele trei momente de măsurare. Totuși, după 72 de ore, s-a înregistrat o scădere considerabilă în cazul materialului fără acid usnic ceea ce a implicat că materialul nu a avut efect proliferativ asupra celulelor. Cu toate acestea, proba de PVA/CS și acid usnic încorporat prezintă rezultate extraordinare după 48 de ore și 72 de ore, crescând viabilitatea celulelor cu aproape 30% față de cea a martorului. Acest fapt confirmă biocompatibilitatea adecvată a probei, fiind un material eligibil pentru proliferarea și creșterea celulelor.

Rezultatele testului GSH indică faptul că în contact cu AFSC, materialele nu conduc la apariția stresului oxidativ. Nivelurile ridicate de GSH sunt corelate cu deteriorarea celulară și sunt foarte importante pentru a evalua nivelul de stres celular care poate duce potențial la apoptoză (moarte celulară).

În ceea ce privește efectul pe care structurile nanofibroase îl au asupra producției biofilmului, datele arată că proba cu acid usnic prezintă o activitate anti-biofilm îmbunătățită, prezentând valori mai mici ale unităților formatoare de colonii pe mL comparativ cu martorul. Cu toate acestea, se observă că în timp, această activitate scade. Cu toate acestea, efectul anti-biofilm a fost menținut timp de cel puțin 72 de ore împotriva *S. aureus*, cultivat în condiții standard.

Pe scurt, rezultatele menționate mai sus susțin în mod semnificativ potențialul structurilor nanofibroase pe bază de alcool polivinilic, chitosan și acid usnic ca material viabil pentru aplicații destinate vindecării rănilor.

Al treilea obiectiv al acestui studiu a fost obținerea și caracterizarea structurală și funcțională a unor membrane nanostructurate cu o textură fibrilară, produse din tereftalat de polietilenă reciclat (PET) și nanoparticule de magnetită funcționalizate cu acid usnic ($\text{Fe}_3\text{O}_4@UA$). Membranele PET nanostructurate obținute au prezentat proprietăți antibacteriene și antibiofilm îmbunătățite împotriva tulpinilor bacteriene Gram-pozitive (*S. aureus*) și Gram-negative (*P. aeruginosa*), precum și a drojdiei oportuniste *C. albicans*. Probele obținute la debite de depunere mai mari au prezentat un potențial antibacterian superior, care poate fi atribuit dezvoltării unei matrici mai dense și a unei concentrații mai mari de nanoparticule de magnetită pe suprafața lor (după cum s-a observat din punct de vedere calitativ). Mai mult, s-a demonstrat că structurile fibrilare care conțin nanoparticule de magnetite cu acid usnic au prezentat toxicitate minimă atunci când au fost testate atât în condiții *in vitro*, cât și *in vivo*. Studiul prezintă noi posibilități pentru reciclarea PET-ului, inclusiv integrarea acestuia cu diverse nanostructuri anorganice antimicrobiene pentru a fabrica materiale fibrilare cu caracteristici antimicrobiene și antibiofilm îmbunătățite. Aceste rezultate ne duc cu gândul la potențiale aplicații în industria alimentară, în special în contextul ambalării alimentelor. În plus, utilizarea lor în domeniul biomedical ar putea fi promițătoare în vederea dezvoltării textilelor medicale antimicrobiene.

Prin utilizarea procesului de electrofilare/electrospinning au fost dezvoltate o varietate de materiale. Tehnica de depunere prin electrospinning se caracterizează printr-un nivel ridicat de complexitate, rezultatul final fiind influențat de o gamă largă de parametri. Aceasta reprezintă o provocare în determinarea configurației optime a parametrilor pentru o anumită aplicație. Cu toate acestea, tehnica permite controlul integrității și morfologiei fibrelor prin ajustarea precisă a acestor parametri. În cele mai multe cazuri, este mai avantajos să se realizeze depunerea prin electrospinning la temperatura ambiantă datorită rentabilității în comparație cu operarea la temperaturi foarte ridicate sau scăzute. Toate materialele obținute pe parcursul stagiului doctoral (sub formă de structuri nanofibroase) și studiate pentru proprietățile lor au demonstrat potențial pentru aplicații în **ingineria țesuturilor și vindecarea rănilor**, aducând noutate în acest domeniu biomedical. De asemenea, **optimizarea parametrilor** realizată în această lucrare

prezintă o mare valoare pentru procesul de depunere prin electrospinning a diferitelor tipuri de materiale.

Articole ISI publicate incluse in teză

1. **Stoica, A.E.**; Bîrca, A.C.; Gherasim, O.; Ficai, A.; Grumezescu, A.M.; Oprea, O.-C.; Vasile, B.S.; Balta, C.; Andronescu, E.; Hermenean, A.O. Electrospun Fibrous Silica for Bone Tissue Engineering Applications. *Pharmaceutics* 2023, 15, 1728 **Q1 IF=5.4**
2. **Stoica, A.E.**; Albulet, D.; Bîrca, A.C.; Iordache, F.; Ficai, A.; Grumezescu, A.M.; Vasile, B.S.; Andronescu, E.; Marinescu, F.; Holban, A.M. Electrospun Nanofibrous Mesh Based on PVA, Chitosan, and Usnic Acid for Applications in Wound Healing. *Int. J. Mol. Sci.* 2023, 24, 11037. **Q1 IF=5.6**
3. **Stoica, A.E.**; Bîrca, A.C.; Mihaiescu, D.E.; Grumezescu, A.M.; Ficai, A.; Herman, H.; Cornel, B.; Rosu, M.; Gharbia, S.; Holban, A.M.; et al. Biocompatibility and Antimicrobial Profile of Acid Usnic-Loaded Electrospun Recycled Polyethylene Terephthalate (PET)—Magnetite Nanofibers. *Polymers* 2023, 15, 3282. **Q1 IF=5.0**

FI = 16

Articole ISI publicate în vederea elaborării tezei

4. **Stoica, A.E.**; Chircov, C.; Grumezescu, A.M. Nanomaterials for Wound Dressings: An Up-to-Date Overview. *Molecules* 2020, 25, 2699. **Q2 IF=4.6**
5. **Stoica, A.E.**; Chircov, C.; Grumezescu, A.M. Hydrogel Dressings for the Treatment of Burn Wounds: An Up-To-Date Overview. *Materials* 2020, 13, 2853. **Q2 IF=3.4**
6. **Stoica, A.E.**; Grumezescu, A.M.; Hermenean, A.O.; Andronescu, E.; Vasile, B.S. Scar-Free Healing: Current Concepts and Future Perspectives. *Nanomaterials* 2020, 10, 2179. **Q1 IF=5.3**

7. **Stoica, A.E.**; Birca, A.C.; Pitigoi, M.L.; Grumezescu, A.M.; Vasile, B.S.; Holban, A.M.; Iordache, F.; Ficai, A.; Andronescu, E. Bioactive zinc oxide, egg albumin and cinnamon oil collagen, dressing, - accepted for publication in U.P.B. Sci. Bull. **Q4 IF=0.5**

Articole ISI publicate pe parcursul stagiului doctoral

8. Vasile, B.S.; Nicoara, A.-I.; Surdu, V.-A.; Ene, V.L.; Neacsu, I.A.; **Stoica, A.E.**; Oprea, O.; Boerasu, I.; Trusca, R.; Vrabec, M.; et al. Fly-Ash Evaluation as Potential EOL Material Replacement of Cement in Pastes: Morpho-Structural and Physico-Chemical Properties Assessment. *Materials* 2022, *15*, 3092. **IF=3.4**
9. Nicoara, A.I.; **Stoica, A.E.**; Ene, D.-I.; Vasile, B.S.; Holban, A.M.; Neacsu, I.A. In Situ and Ex Situ Designed Hydroxyapatite: Bacterial Cellulose Materials with Biomedical Applications. *Materials* 2020, *13*, 4793. **IF=3.4**
10. Docea, A.O.; Calina, D.; Buga, A.M.; Zlatian, O.; Paoliello, M.M.B.; Mogosanu, G.D.; Streba, C.T.; Popescu, E.L.; **Stoica, A.E.**; Bîrcă, A.C.; et al. The Effect of Silver Nanoparticles on Antioxidant/Pro-Oxidant Balance in a Murine Model. *Int. J. Mol. Sci.* 2020, *21*, 1233. **IF=5.6**
11. Nicoara, A.I.; **Stoica, A.E.**; Vrabec, M.; Šmuc Rogan, N.; Sturm, S.; Ow-Yang, C.; Gulgun, M.A.; Bundur, Z.B.; Ciuca, I.; Vasile, B.S. End-of-Life Materials Used as Supplementary Cementitious Materials in the Concrete Industry. *Materials* 2020, *13*, 1954. **IF=3.4**
12. Grumezescu, A.M.; **Stoica, A.E.**; Dima-Bălcescu, M.-Ș.; Chircov, C.; Gharbia, S.; Baltă, C.; Roșu, M.; Herman, H.; Holban, A.M.; Ficai, A.; et al. Electrospun Polyethylene Terephthalate Nanofibers Loaded with Silver Nanoparticles: Novel Approach in Anti-Infective Therapy. *J. Clin. Med.* 2019, *8*, 1039. **IF=3.9**

13. Neacsu, I.A.; **Stoica, A.E.**; Vasile, B.S.; Andronescu, E. Luminescent Hydroxyapatite Doped with Rare Earth Elements for Biomedical Applications. *Nanomaterials* 2019, 9, 239. **IF=5.3**

FI cumulat = 54.8

Bibliografie Selectivă

1. Sajid, M. Nanomaterials: types, properties, recent advances, and toxicity concerns. *Current Opinion in Environmental Science & Health* 2022, 25, 100319.
2. Bratovic, A. Different applications of nanomaterials and their impact on the environment. *SSRG International Journal of Material Science and Engineering* 2019, 5, 1-7.
3. Shahriar, S.M.S.; Mondal, J.; Hasan, M.N.; Revuri, V.; Lee, D.Y.; Lee, Y.-K. Electrospinning Nanofibers for Therapeutics Delivery. *Nanomaterials* 2019, 9, 532.
4. Weng, T.; Zhang, W.; Xia, Y.; Wu, P.; Yang, M.; Jin, R.; Xia, S.; Wang, J.; You, C.; Han, C. 3D bioprinting for skin tissue engineering: Current status and perspectives. *Journal of tissue engineering* 2021, 12, 20417314211028574.
5. Su, H.; Fujiwara, T.; Anderson, K.M.; Karydis, A.; Ghadri, M.N.; Bumgardner, J.D. A comparison of two types of electrospun chitosan membranes and a collagen membrane in vivo. *Dental Materials* 2021, 37, 60-7.
6. Kalidas, S.; Sumathi, S. Mechanical, biocompatibility and antibacterial studies of gelatin/polyvinyl alcohol/silkfibre polymeric scaffold for bone tissue engineering. *Heliyon* 2023.
7. Gautam, S.; Sharma, C.; Purohit, S.D.; Singh, H.; Dinda, A.K.; Potdar, P.D.; Chou, C.-F.; Mishra, N.C. Gelatin-polycaprolactone-nanohydroxyapatite electrospun nanocomposite scaffold for bone tissue engineering. *Materials Science and Engineering: C* 2021, 119, 111588.
8. Battafarano, G.; Rossi, M.; De Martino, V.; Marampon, F.; Borro, L.; Secinaro, A.; Del Fattore, A. Strategies for Bone Regeneration: From Graft to Tissue Engineering. *International Journal of Molecular Sciences* 2021, 22, 1128.
9. Xue, N.; Ding, X.; Huang, R.; Jiang, R.; Huang, H.; Pan, X.; Min, W.; Chen, J.; Duan, J.-A.; Liu, P.; et al. Bone Tissue Engineering in the Treatment of Bone Defects. *Pharmaceuticals* 2022, 15.
10. Xue, X.; Hu, Y.; Deng, Y.; Su, J. Recent Advances in Design of Functional Biocompatible Hydrogels for Bone Tissue Engineering. *Advanced Functional Materials* 2021, 31, 2009432.