

**NASTAVNO-NAUČNOM VEĆU
UNIVERZITET U BEOGRADU
TEHNOLOŠKO-METALURŠKI FAKULTET**

Predmet: Podobnost teme i kandidata Jelene Spasojević za izradu doktorske disertacije

Odlukom br. 35/217 od 05.06.2015. godine, imenovani smo za članove Komisije za ocenu podobnosti teme i kandidata Jelene Spasojević, dipl. inž. tehnologije, za izradu doktorske disertacije i naučne zasnovanosti teme „Radijaciono-hemijska sinteza termo- i pH-osetljivih antibakterijskih srebro/poli(*N*-izopropilakrilamid-ko-itakonska kiselina) nanokompozita”. Na osnovu materijala priloženog uz Zahtev kandidata, Komisija podnosi sledeći

R E F E R A T

1. Podaci o kandidatu

1.1. Biografski podaci

Jelena Spasojević rođena je 06.08.1981. godine u Kruševcu, gde je završila osnovnu i srednju školu. Studije na Tehnološko-metalurškom fakultetu Univerziteta u Beogradu, smer Organska hemijska tehnologija i polimerno inženjerstvo, upisala je školske 2000/01. godine, a završila u martu 2007. godine sa prosečnom ocenom 8,35 i ocenom 10 na diplomskom radu sa temom „Imobilizacija lipaze iz *Candida Rugosa* u hidrogelove *N*-izopropilakrilamida i itakonske kiseline“.

U periodu od novembra 2007. do decembra 2010. godine bila je zaposlena u Fresenius Medical Care Srbija, Vršac, na poziciji Viši stručni saradnik u proizvodnji.

Od februara 2011. godine zaposlena je u Institutu za nuklearne nauke Vinča, Laboratorija za radijacionu hemiju i fiziku “Gama” (lab. 030).

Školske 2010/2011. godine upisala je doktorske studije na Tehnološko-metalurškom fakultetu Univerziteta u Beogradu, studentski program Hemijsko inženjerstvo. Ispite predviđene planom i programom doktorskih studija položila je sa prosečnom ocenom 10,00. Završni ispit na doktorskim studijama pod nazivom „Termo- i pH- osetljivi srebro/poli(*N*-izopropilakrilamid-co-itakonska kiselina) hidrogel nanokompoziti dobijeni radijaciono hemijskom metodom“ položila je u septembru 2012. godine.

Naučno-istraživački rad Jelene Spasojević se odvija pod rukovodstvom dr Aleksandre Radosavljević, višeg naučnog saradnika Instituta za nuklearne nauke „Vinča“, i dr Meline Kalagasidis Krušić, vanrednog profesora Tehnološko-metalurškog fakulteta, Univerziteta u Beogradu.

1.2. Stečeno naučno-istraživačko iskustvo

Od februara 2011. godine zaposlena je u Institutu za nuklearne nauke „Vinča“, u Laboratoriji za radijacionu hemiju i fiziku “Gama“, gde radi u Grupi za radijacioni nanoinženjering materijala na bazi polimera pod rukovodstvom dr Zorice Kačarević-Popović. Grupa je začetnik nove naučno-

istraživačke oblasti u nauci u Srbiji i bavi se primenom jonizujućeg zračenja za nanostruktuiranje hidrogelova i biopolimera česticama plemenitih metala na osnovu bottom-up koncepta. Radijaciono-hemijske nanotehnologije su bazirane na ekološki kompatibilnim i biokompatibilnim radiolitičkim produktima vode. Ova radijaciono-tehnološka platforma pruža osnovu za širok spektar inovativnih primena u oblasti biomedicine. Značaj tematike verifikovan je učešćem grupe na tri međunarodna projekta u organizaciji Međunarodne agencije za atomsku energiju (MAAE), pri čemu je kandidat aktivno učestvovao na dva:

- „Nanoscale Radiation Engineering of Advanced Materials for Potential Biomedical Applications“, koordinisani istraživački projekat (Coordinated Research Projects, CRP), organizator Međunarodna agencija za atomsku energiju (MAAE), projekat F23028 (ugovor br. 15384-Radiolytically Synthesized Hybrid Nanosystems for Bio-Nano-Technology), rukovodilac za Srbiju dr Zorica Kačarević-Popović, period trajanja: 12.01.2009. do 12.01.2013.

- „Radiation Curing of Composites for Enhancing their Feature and Utility in Healthcare and Industry“, koordinisani istraživački projekat (Coordinated Research Projects, CRP), organizator Međunarodna agencija za atomsku energiju (MAAE), projekat F22051 (ugovor br. 16733-Radiolytic Synthesis of Nanocomposites Based on Noble Metal Nanoparticles and Natural Polymer, and Their Application as Biomaterial) rukovodilac za Srbiju dr Aleksandra Radosavljević, period trajanja: 14.03.2011. do 14.03.2015.

Pored međunarodne saradnje, grupa ima razvijenu saradnju i sa renomiranim naučno-istraživačkim i obrazovnim institucijama u zemlji: Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu (Klinika za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma, Institut za anatomiju, Institut za medicinsku i kliničku biohemiju), Vojnomedicinska akademija u Beogradu (Institut za mikrobiologiju), Tehnološko-metalurški fakultet Univerziteta u Beogradu, Fakultet za fizičku hemiju Univerziteta u Beogradu. Kandidat je naučno-istraživačko iskustvo sticao i u saradnji sa ovim institucijama.

Naučno-istraživački rad Jelene Spasojević trenutno se odvija u okviru projekta Ministarstva prosvete, nauke i tehnološkog razvoja Republike Srbije pod nazivom „Funkcionalni, funkcionalizovani i usavršeni nano materijali“ br. III 45005, sa periodom trajanja od 2011-2015.

Jelena Spasojević je u okviru doktorskih studija položila sve studijskim programom predviđene ispite (ukupan broj ESPB poena 82), kao i završni ispit sa prosečnom ocenom 10 (deset).

Položeni ispiti i ostvareni bodovi u okviru doktorskih studija

R.br.	Naziv predmeta	Ocena	ESPB
1.	Analogije fenomena prenosa	10	5
2.	Viši kurs termodinamike	10	5
3.	Strukturna analiza organskih molekula	10	6
4.	Specijalna poglavlja prenosa mase	10	4
5.	Odabrana poglavlja matematičke analize	10	5
6.	Hemijska kinetika	10	5
7.	Polimerizacije u heterogenim sistemima	10	4
8.	Površinski aktivne materije	10	4
9.	Viši kurs karakterisanja makromolekula	10	4
10.	Polimerne blende	10	4

11.	Principi organske sinteze-savremene metode i reakcije	10	6
12.	Završni ispit	10	30
Srednja ocena/ukupno		10	82

Objavljeni naučni radovi i saopštenja

Monografije, monografske studije, tematski zbornici, leskikografske i kartografske publikacije međunarodnog značaja (M10)

Poglavlje u Monografiji međunarodnog značaja M14:

1. Radosavljević A., Krstić J., **Spasojević J.**, Kačarević-Popović Z.: *Radiolytic synthesis of nanocomposites based on noble metal nanoparticles and natural polymer, and their application as biomaterial*, in "Radiation Curing of Composites for Enhancing Their Features and Utility in Health Care and Industry", Chapter 11, IAEA-TECDOC-1764, ISBN 978-92-0-103815-9, 2015, pp. 167-184.

Radovi objavljeni u časopisima međunarodnog značaja (M20)

Radovi u vrhunskim međunarodnim časopisima M21:

1. Krstić J., **Spasojević J.**, Radosavljević A., Šiljegović M., Kačarević-Popović Z.: *Optical and structural properties of radiolytically in situ synthesized silver nanoparticles stabilized by chitosan/poly(vinyl alcohol) blends*, - Radiation Physics and Chemistry, Vol 96, 2014, pp. 158-166.
[doi:10.1016/j.radphyschem.2013.09.013](https://doi.org/10.1016/j.radphyschem.2013.09.013)
IF=1,380; ISSN: 0969-806X
2. **Spasojević J.**, Radosavljević A., Krstić J., Jovanović D., Spasojević V., Kalagasidis-Krušić M., Kačarević-Popović Z.: *Dual responsive antibacterial Ag-poly(N-isopropylacrylamide/itaconic acid) hydrogel nanocomposites synthesized by gamma irradiation*, - European Polymer Journal, Vol 69, 2015, pp. 165-185.
[doi:10.1016/j.eurpolymj.2015.06.008](https://doi.org/10.1016/j.eurpolymj.2015.06.008)
IF=3,242; ISSN: 0014-3057
3. **Spasojević J.**, Radosavljević A., Krstić J., Mitrić M., Popović M., Rakočević Z., Kalagasidis-Krušić M., Kačarević-Popović Z.: *Structural characteristics and bonding environment of Ag nanoparticles synthesized by gamma irradiation within thermo-responsive poly(N-isopropylacrylamide) hydrogel*, - Polymer Composites, 2015.
[doi:10.1002/pc.23665](https://doi.org/10.1002/pc.23665) (<http://onlinelibrary.wiley.com/enhanced/doi/10.1002/pc.23665>)
IF=1,632; ISSN: 0272-8397

Rad u istaknutom međunarodnom časopisu M22:

1. Krstić J., **Spasojević J.**, Radosavljević A., Perić-Grujić A., Đurić M., Kačarević-Popović Z., Popović S.: *In vitro silver ion release kinetics from nanosilver/poly(vinyl alcohol) hydrogels synthesized by gamma irradiation*, - Journal of Applied Polymer Science, Vol 131, 2014, pp. 40321(1 of 14).
doi:[10.1002/app.40321](https://doi.org/10.1002/app.40321)
IF=1,768; ISSN: 0021-8995

Rad u međunarodnom časopisu M23:

1. Marinović-Cincović M., Radosavljević A., Krstić J., **Spasojević J.**, Bibić N., Mitrić M., Kačarević-Popović Z.: *Physico-chemical characteristics of gamma irradiation crosslinked poly(vinyl alcohol)/magnetite ferrogel composite*, - Hemijska industrija, Vol 68, 2014, pp. 743-753.
[doi:10.2298/HEMIND141104081M](https://doi.org/10.2298/HEMIND141104081M)
IF=0,562; ISSN: 0367-598X

Zbornici međunarodnih naučnih skupova (M30)

Saopštenja sa međunarodnih skupova štampana u celini M33:

1. Krstić J., **Spasojević J.**, Radosavljević A., Kačarević-Popović Z.: *Non-isothermal kinetics of dehydration of Ag/PVA hydrogel nanocomposite synthesized by γ -irradiation*, - 11th International Conference of Fundamental and Applied Aspects of Physical Chemistry, PHYSICAL CHEMISTRY 2012, September 24-28, 2012, Belgrade, Serbia, Proceedings, pp.212-214.
2. **Spasojević J.**, Krstić J., Radosavljević A., Kalagasidis-Krušić M., Kačarević-Popović Z.: *Poly(NiPAAm-co-IA) hydrogels synthesized by γ -irradiation: swelling behavior in water*, - 11th International Conference of Fundamental and Applied Aspects of Physical Chemistry, PHYSICAL CHEMISTRY 2012, September 24-28, 2012, Belgrade, Serbia, Proceedings, pp.550-552.
3. Krstić J., **Spasojević J.**, Radosavljević A., Abazović N., Jovanović U., Kačarević-Popović Z.: *Ag-PVA/wsCS blend hydrogel nanocomposite synthesized by γ -irradiation followed by freeze/thawing method*, - 12th International Conference of Fundamental and Applied Aspects of Physical Chemistry, PHYSICAL CHEMISTRY 2014, September 22-26, 2014, Belgrade, Serbia, Proceedings, pp.566-569.
4. **Spasojević J.**, Radosavljević A., Krstić J., Mitrić M., Kalagasidis Krušić M., Kačarević-Popović Z.: *Structural characteristics of Ag nanoparticles synthesized in situ within PNiPAAm hydrogel by γ -irradiation*, - 12th International Conference of Fundamental and

Applied Aspects of Physical Chemistry, PHYSICAL CHEMISTRY 2014, September 22-26, 2014, Belgrade, Serbia, Proceedings, pp.703-706.

5. Kuljanin-Jakovljević J., Radosavljević A., **Spasojević J.**, Kačarević-Popović Z.: *Gamma irradiation induced synthesis of PbS/PVA hydrogel nanocomposite*, - 12th International Conference of Fundamental and Applied Aspects of Physical Chemistry, PHYSICAL CHEMISTRY 2014, September 22-26, 2014, Belgrade, Serbia, Proceedings, pp.699-702.

Saopštenja sa međunarodnih skupova štampana u izvodu M34:

1. Krstić J., **Spasojević J.**, Krklješ A., Kačarević-Popović Z.: *Swelling kinetics and antimicrobial activity of radiolytically synthesized nano-Ag/PVA hydrogels*, - 12th Tihany Symposium on Radiation Chemistry, Zalakaros, Hungary, August 27 - September 1, 2011, Program and Abstracts, pp.110.
2. Krstić J., **Spasojević J.**, Radosavljević A., Mitrić M., Kačarević-Popović Z.: *Chitosan/poly(vinyl alcohol) blend as a capping agent for gamma irradiation induced in situ synthesis of silver nanoparticles*, - 10th Young Researchers' Conference - Materials Science and Engineering, Serbian Academy of Sciences and Arts (SASA), Belgrade, Serbia, December 21-23, 2011, Program and the Book of Abstracts, XI/3, pp.45.
3. **Spasojević J.**, Krstić J., Radosavljević A., Kalagasidis-Krušić M., Kačarević-Popović Z.: *Thermoresponsive silver/poly(N-isopropylacrylamide) hydrogel nanocomposites synthesized by gamma irradiation*, - 10th Young Researchers' Conference - Materials Science and Engineering, Serbian Academy of Sciences and Arts (SASA), Belgrade, Serbia, December 21-23, 2011, Program and the Book of Abstracts, XI/2, pp.44.
4. Krstić J., **Spasojević J.**, Radosavljević A., Kačarević-Popović Z.: *Gamma irradiation technique for plasmonic nanoengineering of Ag/hydrogel nanocomposites*, - The 3rd International Conference of the Physics of Optical Materials and Devices ICOM 2012, Belgrade, Serbia, September 3-6, 2012, Book of Abstracts, pp.240.
5. Krstić J., **Spasojević J.**, Radosavljević A., Šiljegović M., Kačarević-Popović Z.: *Silver-chitosan/poly(vinyl alcohol) nanocomposites obtained by gamma irradiation induced in situ synthesis*, - First International Conference Processing, Characterisation and Application of Nanostructured Materials and Nanotechnology NanoBelgrade 2012, Belgrade, Serbia, September 26-28, 2012, Book of Abstracts, PP17, (ISBN 978-86-7401-285-7) pp.95.
6. **Spasojević J.**, Radosavljević A., Krstić J., Kalagasidis-Krušić M., Kačarević-Popović Z.: *Thermosensitive Ag/poly(NiPAAm-co-IA) hydrogel nanocomposites synthesized by gamma irradiation*, - 10th Meeting of the Ionizing Radiation and Polymers Symposium, IRaP 2012, Cracow, Poland, 14-19 October 2012, Book of Abstract, PP17, pp.157.
7. Krstić J., **Spasojević J.**, Radosavljević A., Kačarević-Popović Z.: *Drug delivery paradigm of silver ions released from Ag/PVA hydrogel nanocomposites obtained by radiation chemistry nanoreactor method*, - 11th Young Researchers' Conference Materials Science and Engineering 2012 & 1st European Early Stage Researchers' Conference on Hydrogen Storage,

- Serbian Academy of Sciences and Arts (SASA), Belgrade, Serbia, December 3-5, 2012, Program and the Book of Abstracts, Y19, pp.107.
8. **Spasojević J.**, Krstić J., Radosavljević A., Kalagasidis-Krušić M., Kačarević-Popović Z.: *Swelling studies of thermo- and pH-sensitive Ag-poly(NiPAAm/IA) hydrogel nanocomposites synthesized by gamma irradiation*, - 11th Young Researchers' Conference Materials Science and Engineering 2012 & 1st European Early Stage Researchers' Conference on Hydrogen Storage, Serbian Academy of Sciences and Arts (SASA), Belgrade, Serbia, December 3-5, 2012, Program and the Book of Abstracts, Y20, pp.108.
 9. Kačarević-Popović Z., Radosavljević A., Krstić J., **Spasojević J.**: *On the use of gamma irradiation for the nanoengineering of the Ag and Au/hydrogel based nanosystems for the potential biomedical applications*, - 28th Miller Conference On Radiation Chemistry, Dead Sea, Israel, March 14-19, 2013, Scientific Programme and Abstracts, S5-2, pp.25.
 10. Krstić J., **Spasojević J.**, Radosavljević A., Perić-Grujić A., Kačarević-Popović Z., Popović S.: *Pharmacokinetic studies of controlled Ag⁺ ions released from hydrogel nanocomposites obtained by gamma irradiation*, - 1st International Symposium on Nanoparticles/Nanomaterials and Applications, ISN2A, Caparica, Portugal, January 20-22, 2014, Book of abstracts, P46, pp.361-362.
 11. **Spasojević J.**, Krstić J., Radosavljević A., Kalagasidis Krušić M., Kačarević-Popović Z.: *Tailoring of thermosensitivity of nano Ag-poly(NiPAAm-co-IA) hydrogel nanocomposites obtained by gamma irradiation technique*, - 1st International Symposium on Nanoparticles/Nanomaterials and Applications, ISN2A, Caparica, Portugal, January 20-22, 2014, Book of abstracts, P47, pp.363-364.
 12. Krstić J., **Spasojević J.**, Radosavljević A., Perić-Grujić A., Đurić M., Popović S., Kačarević-Popović Z.: *Kinetic aspects of Ag⁺-ions releasing mechanism from nano-Ag/hydrogels synthesized by γ -irradiation*, - Joint Meeting of WG3 and WG4 COST Action CM1101, June 30-July 1, 2014, Belgrade, Serbia, *Program and Abstracts*, ST13, pp.24.
 13. Krstić J., Radosavljević A., **Spasojević J.**, Abazović N., Popović M., Rakočević Z., Jovanović U., Kačarević-Popović Z.: *Optical properties of Ag/PVA/CM-CS hydrogel nanocomposites obtained by gamma-irradiation*, - Fourth International Conference on Multifunctional, Hybrid and Nanomaterials, Sitges, Spain, March 9-13, 2015, Abstracts Book (online version), P2.329.
 14. **Spasojević J.**, Radosavljević A., Krstić J., Popović M., Mitrić M., Kalagasidis-Krušić M., Kačarević-Popović Z.: *Structural characteristics of Ag nanoparticles embedded into PNiPAAm and P(NiPAAm/IA) hydrogels synthesized by gamma-irradiation*, - Fourth International Conference on Multifunctional, Hybrid and Nanomaterials, Sitges, Spain, March 9-13, 2015, Abstracts Book (online version), P2.330.

Zbornici skupova nacionalnog značaja (M60)

Saopštenja sa skupa nacionalnog značaja štampana u celini M63:

1. **Spasojević J.**, Krstić J., Radosavljević A., Kalagasidis-Krušić M., Kačarević-Popović Z.: *Radijaciono-hemijska sinteza termoosetljivih srebro/poli(N-izopropilakrilamid) hidrogel nanokompozita*, - 50. Jubilarno savetovanje Srpskog hemijskog društva, Beograd, Srbija, 14-15. jun 2012, Knjiga radova (CD izdanje), str. 86-89.

Saopštenja sa skupa nacionalnog značaja štampana u izvodu M64:

1. **Spasojević J.**, Krstić J., Radosavljević A., Kalagasidis-Krušić M., Kačarević-Popović Z.: *Radijaciono-hemijska sinteza termoosetljivih srebro/poli(N-izopropilakrilamid) hidrogel nanokompozita*, - 50. Jubilarno savetovanje Srpskog hemijskog društva, Beograd, Srbija, 14-15. jun 2012, Program i kratki izvodi radova, Knjiga radova (CD izdanje), str. 54.

1.3. Ocena podobnosti kandidata za rad na predloženoj temi

U svom dosadašnjem radu kandidat Jelena Spasojević, dipl.inž. tehnologije, je postigla značajne rezultate i pokazala visok stepen sposobnosti za samostalan i timski naučno-istraživački rad. Autor je i koautor 5 radova objavljenih u međunarodnim časopisima (3 rada M21, 1 rad M22 i 1 rad M23), dok je 21 rad predstavljen na skupovima međunarodnog i nacionalnog značaja (6 saopštenja štampanih u celini i 15 saopštenja štampanih u izvodu). Tema doktorske disertacije pripada oblasti iz koje je objavila 2 rada u vrhunskim naučnim časopisima međunarodnog značaja, kao i 9 saopštenja na međunarodnim i domaćim skupovima (3 saopštenja štampana u celini i 6 saopštenja štampana u izvodu). Na osnovu izloženog Komisija smatra da je Jelena Spasojević, dipl. inž. tehnologije, kvalitetom ostvarenih naučnih rezultata, kao i svojom kompetentnošću i angažovanjem, ispunila sve uslove za rad na predloženoj temi doktorske disertacije.

2. Predmet i cilj istraživanja

Tema ove doktorske disertacije je radijaciono-hemijska sinteza i karakterizacija novih nanokompozita na bazi nanočestica srebra i umreženih polimernih matrica *N*-izopropilakrilamida (NiPAAm) i itakonske kiseline (IK). Za sintezu nanokompozita biće korišćena metoda gama zračenja koja omogućava umrežavanje i fino podešavanje svojstava nosača tj. polimerne matrice, ali i formiranje nanočestica srebra željenih svojstava unutar polimerne matrice (*in situ* sinteza). Cilj istraživanja jeste dobijanje materijala koji poseduje antibakterijska svojstva, a koji bi kao takav mogao biti primenjen u tretmanu zarastanja različitih vrsta rana (dijabetesno stopalo, opekotine i sl.).

Veliko interesovanje istraživača za oblast nanočestica uslovljeno je njihovim specifičnim optičkim, električnim, hemijskim i katalitičkim svojstvima, a koja se razlikuju od odgovarajućih

svojstva makroskopskih kristala. Ovakva svojstva omogućuju izuzetno široku primenu u optici, katalizi, mehanici, mikroelektronici itd. S druge strane, dokazano je da pojedine vrste nanočestica ispoljavaju i antimikrobna svojstva, što je uzrokovalo ekspanziju istraživanja njihove primene u medicine i farmaciji. Naime, široka primena antibiotika, čak i onih novijih generacija, dovela je do pojave rezistentnih sojeva bakterija i virusa što smanjuje uspešnost saniranja infekcija. Zahvaljujući antimikrobnim svojstvima, nanočestice kao što su cink-oksidi (ZnO), titan-dioksid (TiO₂), zlato (Au), srebro (Ag) itd., su se pokazale kao dobra alternativa tradicionalnim antibioticima.

Nanočestice srebra (nano-Ag) pokazale su se kao vrlo korisno terapijsko sredstvo za prevenciju rasta mikroorganizama i razvoj infekcija, zahvaljujući činjenici da pokazuju baktericidno dejstvo za širok spektar Gram-pozitivnih i Gram-negativnih bakterija, kao i inhibitorno dejstvo na veliki broj virusa. Ovo je dovelo do sve većeg razvoja i primene nanokompozita sa srebrom u medicini. Međutim, upotreba obloga za rane sa srebrom je suočena sa značajnim izazovima kao što su nedostatak efikasnosti, njihova isplativost ili pitanje sigurnosti tj. toksičnosti. Stoga razvoj i optimizacija obloga koje dostavljaju antimikrobno srebro kao terapijski agens, u okviru terapijskih doza u koncentracijama od 0,78-12,5 ppm, može značajno da poveća efikasnost primene.

S obzirom da svojstva nanočestica zavise od njihove veličine, oblika i okruženja u kome se nalaze, od ključne je važnosti obezbediti odgovarajuće hemijske i geometrijske karakteristike čestica koje će biti konstantne tokom primene. Polimerni hidrogelovi pokazali su se kao pogodni nosači kako za formiranje, rast i stabilizaciju nanočestica, tako i za kontrolisano otpuštanje srebra kao aktivne supstance u uslovima potencijalne primene (medicini, farmaciji, bioinženjerstvu tkiva, itd.).

Zahvaljujući poroznoj strukturi, hidrogelovi imaju sposobnost upijanja i zadržavanja bioloških fluida unutar polimerne matrice pri čemu se pore ponašaju kao nanoreaktori u kojima se odigrava nukleacija i rast nanočestica srebra. Podešavanjem uslova sinteze hidrogelova dobijaju se matrice različitih svojstava čime se utiče na morfologiju, veličinu i raspodelu veličina inkorporiranih nanočestica.

S druge strane, za kontrolisano otpuštanje aktivnih supstanci hidrogelovi treba da budu osetljivi na spoljne stimulanse. Ono što ovu klasu gelova čini unikatnim je njihova sposobnost da promenom svojih fizičkih i hemijskih svojstava odreaguju na promenu fizioloških uslova sredine u kojoj se primenjuju (pH-vrednost, temperatura, jonska jačina, promena koncentracije biološki aktivnih supstanci, itd.). Najčešće korišćeni, a samim tim i najinteresantniji, su pH- i temperaturno-osetljivi hidrogelovi, jer su pH-vrednost i temperatura dva parametra koja se najčešće menjaju u fiziološkim sistemima. Poli(*N*-izopropilakrilamid) (PNiPAAm) hidrogel je pogodan za upotrebu u biološkim sistemima pošto nije toksičan za tkiva, a termoosetljiv je u opsegu fiziološki relevantnih temperatura. Uvođenjem jonizujućih grupa u hidrogelove na bazi PNiPAAm-a dobijaju se kopolimeri koji, pored temperaturne, poseduju i pH osetljivost, što daje veliku mogućnost podešavanja i kontrole bubrenja, odnosno upijanja i otpuštanja aktivnih supstanci. Kao pH osetljiva komponenta u ovom radu odabrana je itakonska kiselina (IK) koja ima dve karboksilne grupe, čime se povećava opseg pH vrednosti u kojima se kopolimer može primenjivati. Takođe, variranjem odnosa komonomera, PNiPAAm i IK, mogu se kontrolisati morfološke i strukturne karakteristike nosača, čime se utiče i na morfologiju, veličinu, raspodelu veličina nanočestica srebra, a samim tim i na mogućnost kontrolisanog otpuštanja srebra.

U dosadašnjim istraživanjima razvijeno je više metoda za sintezu Ag/hidrogel nanokompozita. Međutim, da bi mogli da se primenjuju u medicini i farmaciji, agensi koji se

koriste za sintezu hidrogelova i nanočestica ne bi trebalo da budu biološki štetni. Imajući u vidu da se principi sinteze radijaciono-hemijskom metodom zasnivaju na biološki neškodljivim i biokompatibilnim radiolitičkim produktima vode, to se ova metoda nameće kao metoda izbora jer kombinuje prednosti radiolitičke metode, reagenasa neškodljivih po okolinu uz istovremenu stabilizaciju čestica u polimernoj matrici. Pored toga, to je jednostavan i brz način sinteze čije je izvođenje lako kontrolisati, a kao jednu od najznačajnijih prednosti treba izdvojiti mogućnost sinteze i sterilizacije produkata u jednom tehnološkom koraku, što je izuzetno važno za biomedicinsku primenu. S obzirom da sintetisani materijali imaju izuzetno veliki aplikativni potencijal u medicini i farmaciji, sinteza Ag/hidrogel nanokompozita jonizujućim gama zračenjem privlači veliku pažnju i pripada veoma aktuelnoj oblasti nanonauka i nanotehnologija. O posebnom značaju ove tematike svedoči učešće kandidata Jelene Spasojević na dva međunarodna projekta iz ove oblasti u organizaciji Međunarodne agencije za atomsku energiju (MAAE).

Naučni ciljevi doktorske disertacije

Cilj ove doktorske disertacije je sinteza i karakterizacija novih Ag/poli(NiPAAm-*ko*-IK) hidrogel nanokompozita koji pokazuju antibakterijska svojstva. Za sintezu je izabrana metoda gama zračenja koja ima niz prednosti nad uobičajenim hemijskim i fizičkim metodama. S obzirom da ova metoda nije do sada korišćena za sintezu ovih sistema, značajan deo istraživanja biće posvećen razvoju i optimizaciji same metode sinteze u cilju poboljšanja karakteristika dobijenih sistema. Imajući u vidu da su kao kopolimerne komponente izabrani temperaturno-(PNiPAAm) i pH- (IK) osetljiv polimeri koji imaju značajan uticaj na svojstva nanočestica, istraživanja će obuhvatiti detaljnu fizičko-hemijsku i mehaničku karakterizaciju polimerne matrice. Analizom rezultata dobiće se informacija o međusobnom uticaju ova dva polimera, kao i sinergetskom dejstvu koje imaju na svojstva Ag/hidrogel nanokompozita, što će omogućiti podešavanje polimerne matrice za dobijanje nanokompozita željenih karakteristika. Takođe, posebna pažnja biće posvećena ispitivanju uticaja prisustva nanočestica srebra u polimernoj matrici na osnovne karakteristike materijala, kao i mogućnost njihovog finog podešavanja promenom koncentracije, veličine i raspodele nanočestica unutar mreže. Na kraju, primenom farmakokinetičkih modela ispitaće se kinetika oslobađanja jona srebra iz nanokompozita u cilju pronalaženja materijala koji će pokazati zadovoljavajuća antimikrobna svojstva, a koji sa druge strane neće biti citotoksičan. Shodno tome, antibakterijska svojstva biće ispitana na Gram-pozitivnim i Gram-negativnim bakterijama, a citotoksičnost na keratinocitnim ćelijama kože. Na osnovu dobijenih rezultata odabraće se nanokompozit koji bi mogao da se primeni u tretmanu zarastanja rana.

3. Polazne hipoteze

Potrebe za novim materijalima poslednjih godina dovele su do modifikacije postojećih i primene novih metoda sinteze u cilju podešavanja strukture, svojstava i funkcija polimernih nanokompozita. Značajan deo savremenih tema u oblasti nanonauka čine istraživanja u cilju pronalaženja što jednostavnijih i čistijih metoda sinteze nanočestica metala, kao i istraživanja koja se odnose na kombinovanje ovih čestica sa polimernim matricama.

Pregledom dostupne naučne literature može se zaključiti da su, zahvaljujući svojim jedinstvenim i izvanrednim svojstvima, kao i širokom mogućnošću primene, polimer/metal

nanokompoziti tema intenzivnog izučavanja, čemu u prilog govori veliki broj objavljenih naučnih radova. Međutim, izuzetno mali broj radova se bavi sintezom Ag/hidrogel nanokompozita metodom gama zračenja i ispitivanjem uticaja metode sinteze na svojstva dobijenih sistema, dok u dostupnoj literaturi nema podataka o sintezi i antibakterijskim svojstvima Ag/poli(NiPAAm-*ko*-IK) nanokompozita dobijenih radijaciono-hemijskom metodom. Polazne hipoteze koje se mogu izdvojiti kao osnova za započinjanje naučno-istraživačkog rada u okviru ove disertacije su sledeće:

- Hidrogelovi NiPAAm-a i IK su biokompatibilni, netoksični i izgrađeni od polimera koji omogućavaju dobijanje sistema osetljivih na dva, fiziološki najvažnija parametra, temperaturu i pH.
- Nanočestice srebra predstavljaju posebno važnu klasu nanomaterijala zahvaljujući specifičnim svojstvima koja poseduju, a koja se razlikuju od odgovarajućih svojstava makroskopskih kristala. Takođe, nanočestice srebra su se pokazale kao vrlo korisno sredstvo za prevenciju rasta mikroorganizama i razvoj infekcija, što daje mogućnost primene nanočestica srebra kao antimikrobnog agensa.
- Obimna proizvodnja i potrošnja antibiotika je dovela do rezistencije bakterija na veliki broj lekova i podstakla pronalaženje novih sredstava u borbi protiv infekcija. Dosadašnja istraživanja su uglavnom bila vezana za inkorporaciju i otpuštanje jona srebra pri čemu je vrlo teško obezbediti preciznu kontrolu otpuštanja u okviru terapijskih doza koje su antimikrobne, a nisu citotoksične. S druge strane, mnogo bolja kontrola otpuštanja jona srebra se postiže ako se u polimernu matricu inkorporiraju nanočestice srebra koje spontano oksidišu i oslobađaju jone. Takođe, inkorporacija omogućava stabilnost, modifikaciju i bolje iskorišćenje specifičnih svojstava ovih nanočestica i dobijanje antibakterijskog materijala željenih svojstava.
- Relativno mali broj radova se bavi proučavanjem pH- i temperaturno-osetljivih hidrogelova na bazi NiPAAm-a i IK sintetisanih metodom gama zračenja, i to uglavnom za kontrolisano otpuštanje lekova i drugih aktivnih supstanci. Njihova primena za sintezu nanokompozita sa nanočesticama srebra metodom gama zračenja do sada nije proučavana.

Detaljan pregled literature potvrđuje da su prikazane polazne hipoteze i planirano istraživanje u trendu sa globalnim aktivnostima u nauci.

1. Hoffman A.: *Hydrogels for biomedical applications*, - Adv Drug Deliver Rev, Vol 43, 2002, pp. 3–12.
2. Peppas N., Bures P., Leobandung W., Ichikawa H.: *Hydrogels in pharmaceutical formulations*, - Eur J Pharm Biopharm, Vol 27, 2000, pp. 27–46.
3. Cortes J., Mendizabal E., Katime I.: *Effect of comonomer type and concentration on the equilibrium swelling and volume phase transition temperature of N-Isopropylacrylamide-based hydrogels*, - J Appl Polym Sci, Vol 108, 2008, pp. 1792–1796.
4. Ramirez-Fuentes Y., Bucio E., Burillo G.: *Thermo and pH sensitive copolymer based on acrylic acid and N-Isopropylacrylamide grafted onto polypropylene*, - Polym Bull, Vol 60, 2008, pp. 79–87.
5. Constantin M., Cristea M., Ascenzi P., Fundueanu G.: *Lower critical solution temperature versus volume phase transition temperature in thermoresponsive drug delivery systems*, - Express Polym Lett, Vol 5, 2011, pp. 839–848.

6. Rwei S.P., Way T.F., Chang S.M., Chiang W.Y., Lien Y.Y.: *Thermo- and pH- responsive copolymers: Poly(N-isopropylacrylamide-co-IAM) copolymers*, - J Appl Polym Sci, 2015;DOI: 10.1002/APP.42367(1 of 7).
7. Wan T., Xu M., Chen L., Wu D., Cheng W., Li R., Zou C.: *Synthesis and properties of a dual responsive hydrogel by inverse microemulsion polymerization*, - J Chem Sci, Vol 126, 2014, pp. 1623–1627.
8. Tasdelen B., Kayaman-Apohan N., Guven O., Baysal B.: *Investigation of drug release from thermo- and pH-sensitive poly(N-isopropylacrylamide/itaconic acid) copolymeric hydrogels*, - Polym Advan Technol 2004;15:528–32.
9. Caykara T., Dogmus M., Kantoglu O.: *Network structure and swelling-shrinking behaviors of pHSensitive poly(acrylamide-co-itaconic acid) hydrogels*, - J Polym Sci Pol Phys, Vol 42, 2004, pp. 2586–2594.
10. Mohan Y.M., Lee K., Premkumar T., Geckeler K.E.: *Hydrogel networks as nanoreactors: A novel approach to silver nanoparticles for antibacterial applications*, - Polymer, Vol 48, 2007, pp. 158–164.
11. Yadollahia M., Farhoudiana S., Namazi H.: *One-pot synthesis of antibacterial chitosan/silver bio-nanocomposite hydrogel beads as drug delivery systems*, - Int J Biol Macromol, Vol 79, 2015, pp. 37–43.
12. Constantin M., Bucatariu S., Harabagiu V., Popescu I., Ascenzi P., Fundueanu G.: *Poly(N-isopropylacrylamide-co-methacrylic acid) pH/thermo-responsive porous hydrogels as self-regulated drug delivery system*, - Eur J Pharm Sci, Vol 62, 2014, pp. 86–95.
13. Strauss P., Knolle W., Naumov S.: *Radiation-induced radical formation and crosslinking in aqueous solutions of N-isopropylacrylamid*, - Macromol Chem Phys, Vol 199, 1998, pp. 2229–2235.
14. Soledad Lencina M.M., Ciolino A.E., Andreucetti N.A., Villar M.A.: *Thermoresponsive hydrogels based on alginate-g-poly (N-isopropylacrylamide) copolymers obtained by low doses of gamma radiation*, - Eur Polym J, Vol 68, 2015, pp. 641–649.
15. Veenas C., Nissamudeen K., Smith S., Biju V., Gopchandran K.: *Off-axis PLD: A novel technique for plasmonic engineering of silver nanoparticles*, - J Optoelectron Adv M, Vol 11, 2009, pp. 114–122.
16. Boonkaew B., Barber P., Rengpipat S., Supaphol P., Kempf M., He J., John V., Cuttle L.: *Development and Characterization of a Novel, Antimicrobial, Sterile Hydrogel Dressing for Burn Wounds: Single-Step Production with Gamma Irradiation Creates Silver Nanoparticles and Radical Polymerization*, - J Pharm Sci-US, Vol 103, 2014, pp. 3244–3253.
17. Thomas V., Yallapu M.M., Sreedhar B., Bajpai S.K.: *A versatile strategy to fabricate hydrogel-silver nanocomposites and investigation of their antimicrobial activity*, - J Colloid Interf Sci, Vol 315, 2007, pp. 389–395.
18. Belloni J., Mostafavi M.: *Radiation chemistry of nanocolloids and clusters*, - Studies in Physical and Theoretical Chemistry, Vol 87, 2001, pp. 411–452.
19. Fan Z., Liu B., Wang J., Zhang S., Lin Q., Gong P., Ma L., Yang S.: *A Novel Wound Dressing Based on Ag/Graphene Polymer Hydrogel: Effectively Kill Bacteria and Accelerate Wound Healing*, - Adv Funct Mater, Vol 24, 2014, pp. 3933–3943.
20. Zhao Z.X., Li Z., Xia Q.B., Bajalis E., Xi H.X., Lin Y.S.: *Swelling/deswelling kinetics of PNIPAAm hydrogels synthesized by microwave irradiation*, - Chem Eng J, Vol 142, 2008, pp. 263–270.

21. Can H., Denizli B., Kavlak S., Guner A.: *Preparation and swelling studies of biocompatible hydrogel systems by using gamma radiation-induced polymerization*, - Radiat Phys Chem, Vol 72, 2005, pp. 483–488.
22. Sadeghi B., Garmaroudi F.S., Hashemi M., Nezhad H.R., Nasrollahi A., Ardalan S., Ardalan S.: *Comparison of the anti-bacterial activity on the nanosilver shapes: Nanoparticles, nanorods and nanoplates*, - Adv Powder Technol, Vol 23, 2012, pp. 22–26.
23. Melinte V., Buruiana T., Moraru I.D., Buruiana E.C.: *Silver-polymer composites materials with antibacterial properties*, - Dig J Nanomater Bio, Vol 6, 2011, pp. 213–223.
24. Jovanović Ž., Radosavljević A., Kačarević-Popović Z., Stojkowska J., Perić-Grujić A., Ristić M., Matić I., Juranić Z., Obradović B., Mišković-Stanković V.: *Bioreactor validation and biocompatibility of Ag/poly(N-vinyl-2-pyrrolidone) hydrogel nanocomposites*, - Colloid Surface B, Vol 105, 2013, pp. 230–235.
25. Jovanović Ž., Krklješ A., Tomić S., Mišković-Stanković V., Popović S., Dragašević M., Kačarević-Popović Z.: *Properties of Ag/PVP Hydrogel Nanocomposite Synthesized In Situ by Gamma Irradiation*, - in Trends in Nanophysics: Theory, Experiment and Technology; Part V: Magnetic Nanophases; Magnetic and Non-magnetic Nanocomposites. Editors: Alexandru Aldea, Victor Bârsan. Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2010, pp. 315-328.

4. Naučne metode istraživanja

Doktorska disertacija obuhvata sintezu i karakterizaciju Ag/poli(*N*-izopropilakrilamid-ko-itakonska kiselina) nanokompozita u cilju dobijanja sistema koji bi potencijalno mogli da se koriste u tretmanu zarastanja različitih vrsta rana (dijabetesno stopalo, opekotine, itd.).

Sinteza umreženih polimernih matrica i nanočestica srebra biće izvedena metodom gama zračenja na kobaltnom izvoru Co⁶⁰. Osnovne morfološke karakteristike polimerne mreže biće ispitane primenom skenirajuće elektronske mikroskopije (SEM) i mikro kompjuterizovane topografije (mikro-CT). U cilju ispitivanja potencijala polimernih matrica kao nosača aktivnih supstanci, biće određeni osnovni strukturni parametri mreže iz kinetike bubrenja u medijumima različitih pH vrednosti i temperature, pri čemu će se simulirati fiziološki uslovi.

Optička svojstva nanokompozita biće ispitana metodom spektroskopije u ultraljubičastoj i vidljivoj oblasti spektra (UV-Vis). Ovo će omogućiti detaljnu karakterizaciju morfologije i veličine sintetisanih nanočestica srebra teorijskim modelovanjem primenom MiePlot 3.4 programskog paketa zasnovanog na Mie-ovoj teoriji. Strukturna i morfološka svojstva nanočestica srebra biće ispitana metodom difrakcije rendgenskog zračenja (XRD), ali i metodama SEM i TEM mikroskopije.

U cilju ispitivanja interakcije nanočestica sa polimernom matricom, biće urađena spektroskopija u infracrvenoj oblasti (FTIR analiza) i fotoelektronska spektroskopija rendgenskih zraka (XPS).

Takođe će biti ispitana i mehanička svojstva sintetisanih nanokompozita i to u statičkom modu (Termomehanička analiza na TMA Q400EM mehaničkom analizatoru) kao i u dinamičkom modu (Dinamičko-mehanička analiza, DMA Rheometrics 605).

Primenom različitih farmakokinetičkih modela ispitaće se kinetika oslobađanja jona srebra iz nanokompozita. Takođe, biće izvršena analiza antibakterijskih svojstva na Gram-pozitivne i Gram-negativne bakterije, kao i analiza citotoksičnosti na keratinocitnim ćelijama kože. Na osnovu dobijenih rezultata odabraće se nanokompozit koji bi mogao da se primeni u tretmanu zarastanja rana.

5. Očekivani naučni doprinos

Naučni doprinos ove doktorske disertacije ogleda se u:

- Sintezi novih Ag/poli(NiPAAm-*ko*-IK) hidrogel nanokompozita koji pokazuju antibakterijska svojstva metodom gama zračenja.
- Proširenju znanja i razvoju Ag/poli(NiPAAm-*ko*-IK) hidrogel nanokompozita sintetisanih metodom gama zračenja koji do sada nisu bili predmet proučavanja, čime će biti omogućeno dalje usavršavanje ispitivanih sistema.
- Boljem razumevanju međusobnog uticaja primenjenih polimera, kao i sinergetskom dejstvu koje imaju na svojstva Ag/poli(NiPAAm-*ko*-IK) nanokompozita, što će omogućiti podešavanje polimerne matrice za dobijanje nanokompozita željenih karakteristika.
- Sagledavanju uticaja koncentracije nanočestica srebra na svojstva polimerne matrice i nanokompozita u cilju efikasnog korišćenja nanočestica srebra kao sredstava za kontrolu bakterijskih infekcija u okviru sigurnih terapijskih koncentracija.
- Dobijanju informacija o antibakterijskim i citotoksičnim svojstvima Ag/poli(NiPAAm-*ko*-IK) nanokompozita i potencijalne primene u tretmanu zarastanja različitih vrsta rana.

6. Plan istraživanja i struktura rada

Predmet rada ove doktorske disertacije obuhvata radijaciono-hemijsku sintezu i fizičko-hemijsku karakterizaciju umreženih polimernih hidrogelova poli(NiPAAm-*ko*-IK) i srebro/hidrogel nanokompozita Ag/poli(NiPAAm-*ko*-IK) u cilju dobijanja materijala sa antibakterijskim svojstvima koji bi mogao da se primeni u tretmanu zarastanja rana.

Rad će obuhvatiti sledeća poglavlja: *Uvod*, *Teorijski deo*, *Eksperimentalni deo*, *Rezultate i diskusiju*, *Zaključak* i *Literaturu*.

Uvod će obuhvatiti cilj rada i predmet istraživanja, kao i naučni doprinos disertacije.

Teorijski deo obuhvatiće detaljan pregled dosadašnjih istraživanja u ovoj oblasti kroz analizu dostupne literature.

Eksperimentalni deo će obuhvatiti detaljan prikaz metoda sinteze nanokompozita, kao i svih primenjenih metoda karakterizacije.

U poglavlju *Rezultati i diskusija*, svi rezultati do kojih se bude došlo biće adekvatno sumirani, detaljno analizirani i prodiskutovani.

U poglavlju *Zaključak* biće prikazani najvažniji zaključci do kojih je kandidat došao u toku izrade ove doktorske disertacije, uz osvrt na njihovu inovativnost, važnost i potencijalnu primenu.

U poglavlju *Literatura* biće prikazani svi radovi citirani u disertaciji, kao i radovi proistekli tokom izrade ove doktorske disertacije.

7. Zaključak i predlog

Na osnovu iznetih podataka Komisija smatra da je tema predložene doktorske disertacije kandidata Jelene Spasojević, dipl. inž. tehnologije, „Radijaciono-hemijska sinteza termo- i pH-osetljivih antibakterijskih srebro/poli(*N*-izopropilakrilamid-*ko*-itakonska kiselina) nanokompozita”, naučno zasnovana i predlaže Nastavno-naučnom veću da je prihvati. Za

mentore se predlažu dr Melina Kalagasidis Krušić, vanredni profesor Tehnološko-metalurškog fakulteta Univerziteta u Beogradu i dr Aleksandra Radosavljević, viši naučni saradnik Instituta za nuklearne nauke Vinča Univerziteta u Beogradu. Istraživanja u okviru ove doktorske disertacije pripadaju naučnoj oblasti Tehnološko inženjerstvo i užoj naučnoj oblasti Hemijsko inženjerstvo za koju je Tehnološko-metalurški fakultet Univerziteta u Beogradu matična ustanova.

U Beogradu, 07.09.2015.

ČLANOVI KOMISIJE:

Dr Melina Kalagasidis Krušić, van. prof. Univerziteta u Beogradu, Tehnološko-metalurški fakultet

Dr Aleksandra Radosavljević, viši naučni saradnik Univerziteta u Beogradu, Institut za nuklearne nauke Vinča

Dr Marija Nikolić, docent Univerziteta u Beogradu, Tehnološko-metalurški fakultet

Dr Zorica Kačarević-Popović, naučni savetnik Univerziteta u Beogradu, Institut za nuklearne nauke Vinča