

ЗАХТЕВ

за давање сагласности на реферат о урађеној докторској дисертацији

Молимо да, сходно члану 46. ст. 5. Статута Универзитета у Београду ("Гласник Универзитета" број 131/06), дате сагласност на реферат о урађеној докторској дисертацији кандидата

ЈОВАНЕ (Славиша) ВУКОВИЋ (рођена ЈОВАШЕВИЋ), дипл. инж.
(име, име једног од родитеља и презиме)

КАНДИДАТ: **ЈОВАНА (Славиша) ВУКОВИЋ (рођена ЈОВАШЕВИЋ), дипл. инж**

пријавила је докторску дисертацију под називом:

„Синтеза и карактеризација хидрогелова на бази 2-хидроксиетил акрилата и итаконске киселине за примену у контролисаном отпуштању терапеутски активних јона метала“

Из научне области: **ТЕХНОЛОШКО ИНЖЕЊЕРСТВО**

Универзитет је дана **08.07.2013.** године, својим актом **02 број: 61206-3077/2-13** дао сагласност на предлог теме докторске дисертације која је гласила:

„Синтеза и карактеризација хидрогелова на бази 2-хидроксиетил акрилата и итаконске киселине за примену у контролисаном отпуштању терапеутски активних јона метала“

Комисија за оцену и одбрану докторске дисертације кандидата:

ЈОВАНЕ (Славиша) ВУКОВИЋ (рођена ЈОВАШЕВИЋ), дипл. инж.
(име, име једног од родитеља и презиме)

образована је на седници одржаној **28.01.2016.** године Одлуком Факултета под бр. **35/25,** у саставу:

Име и презиме	Звање	Научна област
1. Др Симонида Томић	Ванредни професор	Хемијско инжењерство
2. Др Александра Перић-Грујић	Редовни професор	Биохемијско инжењерство и биотехнологија
3. Др Биљана Божић	Ванредни професор	Имунобиологија

Наставно-научно веће Факултета прихватило је реферат Комисије за оцену и одбрану докторске дисертације на седници одржаној дана **26.05.2016.** године.

ДЕКАН ФАКУЛТЕТА

Проф. др Ђорђе Јанаковић

На основу чл. 30. став 3. Закона о високом образовању, чл. 40. Статута ТМФ и чл. 39. Правилника о докторским студијама ТМФ, на седници Наставно-научног већа Технолошко-металуршког факултета од 26.05.2016. године, донета је

О Д Л У К А

о прихватању Реферата о оцени докторске дисертације

Прихвата се Реферат Комисије у саставу: др Симонида Томић, ванредни професор Универзитета у Београду, Технолошко-металуршки факултет, др Александра Перић-Грујић, редовни професор Универзитета у Београду, Технолошко-металуршки факултет, др Биљана Божић, ванредни професор Универзитета у Београду, Биолошки факултет, о прегледу и оцени урађене докторске дисертације под називом: „Синтеза и карактеризација хидрогелова на бази 2-хидроксиетил акрилата и итаконске киселине за примену у контролисаном отпуштању терапеутски активних јона метала“ коју је поднела Јована Вуковић, дипл. инж. и упућује се на сагласност Већу научних области техничких наука Универзитета у Београду.

Веће научних области техничких наука Универзитета у Београду дало је сагласност на предлог теме докторске дисертације Јоване Вуковић под називом „Синтеза и карактеризација хидрогелова на бази 2-хидроксиетил акрилата и итаконске киселине за примену у контролисаном отпуштању терапеутски активних јона метала“ Одлуком 02 број: 61206-3077/2-13 од 08.07.2013. године.

Верификација научних доприноса:

Kategorija M21:

1. Vuković J.S., Babić M.M., Antić K.M., Miljković M.G., Perić-Grujić A.A., Filipović J.M., Tomić S.Lj.: A high efficacy antimicrobial acrylate based hydrogels with incorporated copper for wound healing application, - *Materials Chemistry and Physics*, vol. 164, pp. 51-62, 2015 (IF(2014)=2.259) (ISSN 02540584)
2. Vuković J.S., Babić M.M., Antić K.M., Filipović J.M., Stojanović S.T., Najman S.J., Tomić S.Lj.: In vitro cytotoxicity assessment of intelligent acrylate based hydrogels with incorporated copper in wound management, - *Materials Chemistry and Physics*, vol. 175, pp. 158–163, 2016 (IF(2014)=2.259) (ISSN 02540584)

Kategorija M34:

1. Jovašević Vuković J.S., Babić M.M., Antić K.M., Perišić M.D., Filipović J.M., Tomić S.Lj.: “Structural, release and antibacterial properties of pH sensitive hydrogels based on 2-hydroxyethyl acrylate and itaconic acid with incorporated copper (II) ions”, - *Program and the book of abstracts III/6, Thirteenth young researchers' conference-Materials science and engineering*, Belgrade, Serbia, 2014, p. 11 (ISBN 978-86-80321-30-1)

Докторска дисертација и Реферат о оцени докторске дисертације достављају се на увид јавности, а по истеку рока од 30 дана, на сагласност Већу научних области техничких наука Универзитета у Београду.

Одлуку доставити: Већу научних области техничких наука Универзитета, докторанду, ментору, Служби за наставно-студентске послове, Библиотеци и Архиви факултета.

Д Е К А Н

Проф. др Ђорђе Јанаћковић

УНИВЕРЗИТЕТ У БЕОГРАДУ

ТЕХНОЛОШКО – МЕТАЛУРШКИ ФАКУЛТЕТ

НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ

Предмет: Реферат о урађеној докторској дисертацији кандидаткиње Јоване Вуковић

Одлуком бр. 35/174 од 14.04.2016. године, именовани смо за чланове Комисије за преглед, оцену и одбрану докторске дисертације кандидаткиње Јоване Вуковић, под насловом:

„Синтеза и карактеризација хидрогелова на бази 2-хидроксиетил акрилата и итаконске киселине за примену у контролисаном отпуштању терапеутски активних јона метала“

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

РЕФЕРАТ

1. УВОД

1.1. Хронологија одобравања и израде дисертације

2009/2010. године кандидаткиња Јована Вуковић, дипл. инж. технолог., уписала је докторске студије на Технолошко-металуршком факултету, Универзитета у Београду, научна област Технолошко инжењерство, ужа научна област Хемијско инжењерство.

22.01.2013. године кандидаткиња Јована Вуковић пријавила је тему докторске дисертације под насловом: „Синтеза и карактеризација хидрогелова на бази 2-хидроксиетил акрилата и итаконске киселине за примену у контролисаном отпуштању терапеутски активних јона метала“.

01.02.2013. године на седници Наставно-научног већа Технолошко-металуршког факултета донета је Одлука (бр. 35/21) о именовању чланова Комисије за оцену подобности теме докторске дисертације Јоване Вуковић, под насловом: „Синтеза и карактеризација хидрогелова на бази 2-хидроксиетил акрилата и итаконске киселине за примену у контролисаном отпуштању терапеутски активних јона метала“, а за ментора је именована др Симонида Томић, ванредни професор Технолошко-металуршког факултета, Универзитета у Београду.

30.05.2013. године Наставно-научно веће Технолошко-металуршког факултета је донело Одлуку (бр. 35/164) о прихватању оцене Комисије о научној заснованости теме докторске дисертације под насловом: „Синтеза и карактеризација хидрогелова на бази 2-хидроксиетил акрилата и итаконске киселине за примену у контролисаном отпуштању терапеутски активних јона метала“, кандидаткиње Јоване Вуковић.

08.07.2013. године на седници Већа научних области техничких наука Универзитета у Београду дата је сагласност на предлог теме докторске дисертације Јоване Вуковић, под насловом: „Синтеза и карактеризација хидрогелова на бази 2-хидроксиетил акрилата и итаконске киселине за примену у контролисаном отпуштању терапеутски активних јона метала“ (Одлука бр. 61206-3077/2-13).

20.07.2015. године Наставно научно веће Технолошко-металуршког факултета је донело Одлуку (бр. 35/271) о продужетку рока за завршетак докторских студија за још два семестра - до 30.09.2016. године.

14.04.2016. године Наставно научно веће Технолошко-металуршког факултета је донело Одлуку (бр. 35/174) о именовању чланова Комисије за оцену и одбрану докторске дисертације Јоване Вуковић, под насловом: „Синтеза и карактеризација хидрогелова на бази 2-хидроксиетил акрилата и итаконске киселине за примену у контролисаном отпуштању терапеутски активних јона метала“ у саставу: ванредни професор др Симонида Томић (ТМФ, Универзитет у Београду), редовни професор др Александра Перић-Грујић (ТМФ, Универзитет у Београду) и ванредни професор др Биљана Божић (Биолошки факултет, Универзитет у Београду).

1.2. Научна област дисертације

Истраживања у оквиру ове докторске дисертације припадају научној области Технолошко инжењерство, за коју је Технолошко-металуршки факултет матична установа. Ментор је др Симонида Томић, ванредни професор Технолошко-металуршког факултета, Универзитета у Београду.

1.3. Биографски подаци о кандидату

Јована Вуковић, дипл. инж. технол., рођена је 07.07.1984. године у Пожеги. Завршила је основну школу и Гимназију у Ариљу. Дипломирала је 2008. године на Технолошко-металуршком факултету, Универзитета у Београду, на Катедри за органску хемијску технологију, са просечном оценом током студија 8,76. Школске 2009/2010. године уписала је докторске студије на Технолошко-металуршком факултету у Београду, на студијском програму Хемијско инжењерство, на Катедри за органску хемијску технологију.

Јована Вуковић је у периоду од 2010. до 2011. године била ангажована на два научно-истраживачка пројекта: „Развој нанокомпозита на бази хидрогелова за примене у реконструктивној хирургији“ (MNTR 19027) и „Регенерација скелетних ткива помогнута биоматеријалима као ткивним матрицама - *in vivo* и *in vitro* студија“ (MNTR 145072). Од 2011. је ангажована на два пројекта: „Хемијско и структурно дизајнирање наноматеријала за примену у медицини и инжењерству ткива“ (MNTR 172026) и „Синтеза и карактеризација нових функционалних полимера и полимерних нанокомпозита“ (MNTR 172062). Од 2014. године је ангажована на међународном пројекту (руководилац проф. др Симонида Томић): „Intelligent Scaffolds as a Tool for Advanced Tissue Regeneration“ (Serbia-Slovenia-Switzerland, SCOPEs – Swiss National Science Foundation).

2. ОПИС ДИСЕРТАЦИЈЕ

2.1. Садржај дисертације

Докторска дисертација Јоване Вуковић, дипл. инж. технол., написана је на 131 страни и садржи следећа поглавља: *Увод* (2 стране), *Теоријски део* (28 страна), *Експериментални део* (25 страна), *Резултати и дискусија* (53 стране), *Закључак* (4 стране) и *Литература* са 187 референци (19 страна). Кандидаткиња је уз текст дисертације приложила и Биографију (1 страна) и додатке прописане правилима Универзитета о подношењу докторских теза на одобравање (4 стране). На почетку дисертације дат је Извод на српском и енглеском језику. Дисертација садржи укупно 37 слика и 19 табела.

2.2. Кратак приказ појединачних поглавља

У Изводу је представљен кратак преглед остварених резултата, као и њихов научни допринос.

У Уводном делу су образложени предмет и циљеви истраживања докторске дисертације. Истакнут је значај примене хидрогелова у третману рана и регенерацији меког ткива. Јасно су наведене предности хидрогелова у односу на друге материјале који се користе у овој области. Наглашен је потенцијал „паметних“ хидрогелова, осетљивих на промену спољашњих фактора, као носача за уградњу и контролисано отпуштање терапеутски активних јона метала, као и њихових редукованих облика, чијом применом се могу обезбедити оптимални услови за успешно зарастање рана, уз спречавање појаве инфекција и других нежељених појава које могу настати услед неодговарајућег третмана ране.

Теоријски део се састоји од два поглавља: *Хидрогелови* и *Примена хидрогелова као система за контролисано отпуштање активних агенса у третману рана*.

Прво поглавље Теоријског дела обухвата дефиницију хидрогелова, њихова својства, као и примену, са посебним освртом на област биомедицине. Описани су начини добијања и подела хидрогелова. Посебно су наглашени „паметни“ хидрогелови, који су осетљиви на дејство и промену спољашњих фактора, као што су рН и температура, и њихова примена за контролисано отпуштање активних агенса. Такође, дат је осврт на досадашња истраживања хидрогелова на бази мономера 2-хидроксиетил акрилата.

У првом делу поглавља *Примена хидрогелова као система за контролисано отпуштање активних агенса у третману рана* описана је проблематика везана за настанак и врсте рана, као и процес њиховог зарастања. Увидом у досадашње методе зарастања и материјале који се користе, указано је на недостатке истих, као и на потребу ефикаснијих система који ће обезбедити оптималне услове за успешно зарастање рана и регенерацију меког ткива. Други део овог поглавља се односи на предности примене хидрогелова у наведеној области, у односу на друге материјале, са акцентом на хидрогелове као системе за уградњу и контролисано отпуштање активних агенса, који учествују у једној или више фаза процеса зарастања ране. Описана су својства и понашање бакра, цинка и сребра као активних терапеутика, са посебним нагласком на њихову изузетну антимикуробну активност и значајне биолошке функције у људском организму. Ови метали су у облику бакар(II) јона, цинк(II) јона и сребро(I) јона, као и својих редукованих облика, у овој докторској дисертацији испитивани као активни агенси који су

уграђени, а затим и контролисано отпуштани из хидрогелова на бази 2-хидроксиетил акрилата и итаконске киселине.

Експериментални део ове дисертације се састоји из 7 поглавља: *Добијање хидрогелова на бази 2-хидроксиетил акрилата и итаконске киселине, Карактеризација хидрогелова, Хидрогелови 2-хидроксиетил акрилата и итаконске киселине као системи за контролисано отпуштање бакар(II) јона и редукованог бакра, Хидрогелови 2-хидроксиетил акрилата и итаконске киселине као системи за контролисано отпуштање других јона метала и њихових редукованих облика, Хидрогелови 2-хидроксиетил акрилата и итаконске киселине са уграђеним бакар(II) јонима и редукованим бакром за примену у третману рана, Антимикробна својства хидрогелова 2-хидроксиетил акрилата и итаконске киселине са уграђеним бакар(II) јонима и редукованим бакром, Биокompatibilност хидрогелова 2-хидроксиетил акрилата и итаконске киселине са уграђеним бакар(II) јонима и редукованим бакром.*

Прво поглавље Експерименталног дела се односи на синтезу хидрогелова на бази 2-хидроксиетил акрилата и итаконске киселине. Описани су материјали који су коришћени, као и сам поступак синтезе. Објашњен је и начин уградње терапеутски активних јона метала, као и метода њихове редукције.

Карактеризација хидрогелова обухвата опис метода које су примењене у циљу испитивања структурних, морфолошких, механичких, термичких својстава и бубрења хидрогелова пре, као и после уградње бакар(II) јона и њихове редукције.

Поглавље *Хидрогелови 2-хидроксиетил акрилата и итаконске киселине као системи за контролисано отпуштање бакар(II) јона и редукованог бакра* односи се на испитивање контролисаног отпуштања бакар(II) јона, као и редукованог облика бакра из синтетисаних хидрогелова. Објашњено је одређивање ефикасности уградње бакар(II) јона у испитиване хидрогелове применом одговарајуће једначине. Описани су и модели који су коришћени за анализу механизма транспорта бакар(II) јона и редукованог бакра кроз хидрогел у току процеса контролисаног отпуштања.

Поглавље *Хидрогелови 2-хидроксиетил акрилата и итаконске киселине као системи за контролисано отпуштање других јона метала и њихових редукованих облика* односи се на утврђивање погодности синтетисаних хидрогелова на бази 2-хидроксиетил акрилата и итаконске киселине као система за контролисано отпуштање других терапеутски активних јона метала са значајним потенцијалом у области зарастања рана и регенерације меког ткива, као што су цинк(II) јони и сребро(I) јони, и њихових редукованих облика.

У поглављу *Хидрогелови 2-хидроксиетил акрилата и итаконске киселине са уграђеним бакар(II) јонима и редукованим бакром за примену у третману рана* описане су *in vitro* методе за процену погодности хидрогелова за примену у третману рана, које укључују одређивање брзине преноса водене паре, пенетрације кисеоника, дисперзионих карактеристика и способности задржавања течности испитиваних хидрогелова.

Поглавље *Антимикробна својства хидрогелова 2-хидроксиетил акрилата и итаконске киселине са уграђеним бакар(II) јонима и редукованим бакром* се односи на утврђивање антимикробне активности испитиваних хидрогелова према Грам-негативној бактерији *Escherichia coli* (ATCC 25922), Грам-позитивној бактерији *Staphylococcus aureus* (ATCC 25923) и гљиви *Candida albicans* (ATCC 10259), као и способности спречавања пенетрације Грам-негативне бактерије *Pseudomonas aeruginosa* (DV 2739) кроз хидрогелове.

Биокомпатибилност хидрогелова 2-хидроксиетил акрилата и итаконске киселине са уграђеним бакар(II) јонима и редукованим бакром обухвата in vitro испитивање цитотоксичности применом МТТ теста, и генотоксичности применом Комет теста. У ту сврху коришћена је L929 ћелијска линија (фибробласти миша) (ATCC, Manassas, САД).

Резултати и дискусија је део докторске дисертације који се састоји од 6 поглавља: *Синтеза и карактеризација хидрогелова, Хидрогелови 2-хидроксиетил акрилата и итаконске киселине као системи за контролисано отпуштање бакар(II) јона и редукованог бакра, Хидрогелови 2-хидроксиетил акрилата и итаконске киселине као системи за контролисано отпуштање других терапеутски активних јона метала и њихових редукованих облика, Процена погодности хидрогелова 2-хидроксиетил акрилата и итаконске киселине са уграђеним бакар(II) јонима и редукованим бакром за примену у третману рана, Антимикробна својства хидрогелова 2-хидроксиетил акрилата и итаконске киселине са уграђеним бакар(II) јонима и редукованим бакром, Биокompatibilност хидрогелова 2-хидроксиетил акрилата и итаконске киселине са уграђеним бакар(II) јонима и редукованим бакром.* У наведеним поглављима су представљени и дискутовани резултати добијени испитивањем структурних, морфолошких, механичких и термичких својстава, као и рН и температурно осетљивог понашања хидрогелова пре и после уградње бакар(II) јона и њихове редукције. Дискутован је утицај састава тј. садржаја итаконске киселине и присуства бакар(II) јона и редукованог бакра на испитивана својства хидрогелова. Приказани су резултати добијени испитивањем ефикасности уградње и контролисаног отпуштања бакар(II) јона и редукованог бакра из хидрогелова. У циљу утврђивања погодности синтетисаних хидрогелова 2-хидроксиетил акрилата и итаконске киселине за примену у контролисаном отпуштању активних агенаса, испитивано је и контролисано отпуштање цинк(II) јона и сребро(I) јона, као и њихових редукованих облика. Представљени су и резултати добијени испитивањем механизма транспорта ових метала у току контролисаног отпуштања из хидрогелова, применом одговарајућих модела. На основу вредности брзине преноса водене паре, пенетрације кисеоника, задржавања течности, као и дисперзионих карактеристика, анализирана је погодност хидрогелова са уграђеним бакар(II) јонима и редукованим бакром за примену у третману рана, док су микробиолошким тестовима утврђена антимикробна својства, и испитивањем биокомпатибилности откривен утицај хидрогелова на раст ћелија фибробласта, као и на њихов генетски материјал.

Закључак садржи кратак преглед истраживања као и главне закључке проистекле из дисертације. У последњем поглављу *Литература* наведене су све референце цитиране у дисертацији.

3. ОЦЕНА ДИСЕРТАЦИЈЕ

3.1. Савременост и оригиналност

Развој нових метода и материјала за примену у зарастању рана и регенерацији меког ткива последњих неколико година доспева у жижу научног интересовања широм света. Зарастање ране представља сложен процес који се састоји од неколико фаза и обухвата низ реакција и биохемијских процеса у људском организму. Поред тога, додатно је отежано у присуству различитих хроничних болести и упорних бактеријских и/или гљивичних инфекција. Изостанак одговарајућег третмана може довести до нарушавања целокупног

стања људског организма, а неретко и до смртог исхода, због чега се јавља потреба за систематичним и ефикаснијим приступом.

За разлику од традиционалних облога, као што су газе и завоји од природних или синтетичких материјала, које се деценијама уназад користе, савремене облоге поред тога што штите рану, обезбеђују повољне услове за њено зарастање, укључујући оптималну влажност, спречавање инфекција и подстицање бржег зарастања. Применом „паметних“ хидрогелова, осетљивих на суптилне промене спољашњих фактора, као носача за уградњу и контролисано отпуштање терапеутски активних агенса, који активно учествују у једној или више фаза процеса зарастања ране, може се омогућити успешно зарастање.

У овој докторској дисертацији синтетисани су рН и температурно осетљиви хидрогелови коришћењем полазних мономера 2-хидроксиетил акрилата и итаконске киселине, са циљем развоја нових система за контролисано отпуштање активних агенса који ће наћи примену у зарастању рана и регенерацији меког ткива. 2-хидроксиетил акрилат је одабран као аналог мономеру 2-хидроксиетил метакрилату, који се од 60-тих година прошлог века успешно користи у медицини и фармацији. Додатком итаконске киселине поспешена је хидрофилност ових система, што се повољно одражава на понашање при бубрењу, као и отпуштању уграђених активних агенса. Као терапеутски активни агенси изабрани су бакар, цинк и сребро. Бакар и цинк припадају групи олигоелемената, па се у одређеним количинама налазе у људском организму, и на основу досадашњих истраживања сматрају се есенцијалним елементима у процесу зарастања ране. Поред тога, поседују изражену антимикуробну активност према различитим микроорганизмима, па уз сребро, које је по овом својству већ добро познато, припадају групи антимикуробних агенса. Њиховом уградњом, а затим и контролисаним отпуштањем из синтетисаних хидрогелова 2-хидроксиетил акрилата и итаконске киселине, може се значајно поспешити и убрзати процес зарастања. У циљу процене погодности за примену у третману рана, изабрани су хидрогелови са уграђеним бакар(II) јонима и редукованим бакром. Испитан је утицај састава хидрогела и уграђеног облика бакра на структурна, морфолошка, механичка и термичка својства, као и на „паметно“ понашање синтетисаних хидрогелова. Микробиолошким тестовима је потврђен изузетан антимикуробни потенцијал ових система, који поред тога, показују и задовољавајућу биокомпатибилност.

Детаљним прегледом литературе може се закључити да се истраживања у оквиру ове докторске дисертације уклапају у светске трендове, као и то да представљају оригиналан научни допринос у области развијања нових полимерних система за уградњу и контролисано отпуштање активних агенса, са применом у лечењу рана.

3.2. Осврт на референтну и коришћену литературу

У оквиру докторске дисертације цитирано је 187 литературних извода, чиме је омогућен приказ стања испитиване области, као и њене актуелности. Наведени литературни изводи коришћени су као смернице како у експерименталном раду, тако и у анализи и дискусији добијених резултата. Велики број цитираних референци чине међународни радови који су публиковани у последњих неколико година, што указује на значај развоја нових материјала за примену у зарастању рана и регенерацији меког ткива, са посебним освртом на полимерне системе за контролисано отпуштање активних агенса.

3.3. Опис и адекватност примењених научних метода

У оквиру ове докторске дисертације синтетисани су хидрогелови методом полимеризације преко слободних радикала. У циљу испитивања хидрогелова као система за контролисано отпуштање терапеутски активних јона метала извршено је уграђивање бакар(II) јона, цинк(II) јона и сребро(I) јона потапањем синтетисаних хидрогелова на бази 2-хидроксиетил акрилата и итаконске киселине у одговарајуће растворе $\text{CuSO}_4 \times 5\text{H}_2\text{O}$, $\text{Zn}(\text{CH}_3\text{COO})_2 \times 2\text{H}_2\text{O}$ и AgNO_3 . Да би се утврдио утицај облика уграђеног метала на кинетику отпуштања, хидрогелови са уграђеним бакар(II) јонима, цинк(II) јонима и сребро(I) јонима потопљени су у раствор редуccionог средства, натријум борохидрида, NaBH_4 , и на тај начин су добијени хидрогелови са редукованим облицима наведених метала. Контролисано отпуштање бакар(II) јона, цинк(II) јона и сребро(I) јона и њихових редукованих облика је праћено помоћу атомског апсорпционог спектрофотометра Phillips PUE UNICAM SP9. С обзиром да је бакар изабран као репрезентативни метал у оквиру наведене групе метала, извршена су детаљна испитивања својстава и понашања хидрогелова пре и после уграђивања бакар(II) јона и његове редуccionије. Структурна анализа је изведена коришћењем Инфрацрвене спектроскопије са Фуријеовом трансформацијом (ФТИР). Морфологија хидрогелова је испитана скенирајућом електронском микроскопијом (СЕМ). Диференцијално скенирајућом калориметријом (ДСК) одређена су термичка својства, док су применом динамичко-механичке анализе утврђена механичка својства испитиваних хидрогелова. рН и температурно осетљиво понашање хидрогелова праћено је гравиметријском методом, у пуферима различитих рН вредности и температуре. Брзина преноса водене паре и способност задржавања течности испитиваних хидрогелова праћена је гравиметријском методом, док су дисперзионе карактеристике анализиране визуелним путем. Пенетрација кисеоника кроз хидрогелове испитана је одређивањем количине раствореног кисеоника коришћењем Oxymeter HI9142 (Hanna Instruments). Антимикробна активност хидрогелова према Грам-негативној бактерији *Escherichia coli*, Грам-позитивној бактерији *Staphylococcus aureus* и гљиви *Candida albicans* испитана је микробиолошким тестовима, при чему је утврђен смањење броја ћелија ових микроорганизама у присуству хидрогелова, док је тест пенетрације Грам-негативне бактерије *Pseudomonas aeruginosa* кроз хидрогелове указао на њихова баријерна својства. Цитотоксичност хидрогелова је испитана МТТ тестом, док је генотоксичност анализирана применом Комет теста, на L929 ћелијској линији (фибробласти миша) (ATCC, Manassas, САД).

Резултати добијени помоћу наведених метода омогућили су увид у применљивост синтетисаних хидрогелова као система за контролисано отпуштање терапеутски активних јона метала и њихових редукованих облика у третману рана.

3.4. Применљивост остварених резултата

На основу остварених резултата може се закључити да испитивани хидрогелови показују велики потенцијал за примену у контролисаном отпуштању терапеутски активних јона метала, као и њихових редукованих облика. Ова дисертација даје значајан научни допринос примени полимерних материјала у области биомедицине. Ефикасност уградње и контрола процеса отпуштања наведених активних агенса, изузетна антимикробна активност и способност заштите ране од пенетрације микроорганизама, као

и задовољавајућа биокомпатибилност испитиваних хидрогелова могу обезбедити успешно зарастање рана и регенерацију оштећеног меког ткива, смањујући могућност настанка инфекције и других нежељених појава на минимум.

3.5. Оцена достигнутих способности кандидата за самостални научни рад

Кандидаткиња Јована Вуковић је током израде ове докторске дисертације показала самосталност и систематичан приступ у планирању и реализацији експерименталног рада, као и у анализи добијених резултата. Применом научних сазнања и метода из различитих области показан је озбиљан и одговоран приступ истраживању. На основу досадашњег рада и постигнутих резултата Комисија сматра да је Кандидаткиња способна за самосталан научно-истраживачки рад.

4. ОСТВАРЕНИ НАУЧНИ ДОПРИНОС

4.1. Приказ остварених научних доприноса

У оквиру ове докторске дисертације остварен је значајан научни допринос у области развоја нових полимерних система за контролисано отпуштање терапеутски активних јона метала, као и њихових редукованих облика, у циљу биомедицинске примене у третману рана и регенерацији меког ткива.

Научни допринос ове докторске дисертације односи се на:

- Синтезу нове серије хидрогелова на бази 2-хидроксиетил акрилата и итаконске киселине;
- Могућност ефикасне уградње и контролисаног отпуштања терапеутски активних бакар(II) јона, цинк(II) јона и сребро(I) јона и њихових редукованих облика из синтетисаних хидрогелова;
- Утврђени утицај састава хидрогела тј. садржаја итаконске киселине и облика уграђеног бакра на структурна, морфолошка, механичка, термичка својства и „паметно“ понашање синтетисаних хидрогелова;
- Погодност хидрогелова на бази 2-хидроксиетил акрилата и итаконске киселине са уграђеним бакар(II) јонима, као и са редукованим бакром, за примену у третману рана, која је испитана одређивањем брзине преноса водене паре, пенетрације кисеоника, дисперзионих карактеристика и способности задржавања течности;
- Изражену антимикуробну активност хидрогелова на бази 2-хидроксиетил акрилата и итаконске киселине са уграђеним бакар(II) јонима, као и са редукованим бакром, према најчешћим узрочницима инфекција Грам-негативној бактерији *Escherichia coli*, Грам-позитивној бактерији *Staphylococcus aureus* и гљиви *Candida albicans*, и способност спречавања пенетрације Грам-негативне бактерије *Pseudomonas aeruginosa* кроз хидрогелове;
- Задовољавајућу биокомпатибилност хидрогелова на бази 2-хидроксиетил акрилата и итаконске киселине са уграђеним бакар(II) јонима, као и са редукованим бакром, која је испитивана применом МТТ и Комет теста на L929 ћелијама фибробласта.

4.2. Критичка анализа резултата истраживања

Истраживања у оквиру ове докторске дисертације конципирана су на основу детаљне претраге литературе из области полимерних материјала који се користе за уградњу и контролисано отпуштање активних агенса, са применом у зарастању и регенерацији меког ткива. Увидом у доступну литературу може се закључити да неодговарајући третман рана представља озбиљан проблем, јер, осим што са собом повлачи велике трошкове, може проузроковати штетне последице по здравље пацијента, неретко и до смртог исхода. Иако на тржишту постоји значајан број облога за зарастање рана, сачињених од најразличитијих материјала, научна истраживања су усмерена у правцу развоја ефикаснијих материјала који ће обезбедити оптималне и неопходне услове за бржи ток зарастања ране. Сходно томе, циљ ове докторске дисертације је развој нових полимерних система, хидрогелова за уградњу и контролисано отпуштање активних агенса, чијом применом ће се омогућити успешно зарастање рана. На основу опсежних испитивања ефикасности уградње и контролисаног отпуштања терапеутски активних бакар(II) јона, цинк(II) јона и сребро(I) јона и њихових редукованих облика из синтетисаних хидрогелова 2-хидроксиетил акрилата и итаконске киселине, структурних, морфолошких, механичких и термичких својстава, као и степена преноса водене паре, пенетрације кисеоника, дисперзионих карактеристика и способности задржавања течности, антимикуробног потенцијала и биокompatibilности хидрогелова са уграђеним бакар(II) јонима, као и са редукованим бакром, омогућен је увид у погодност испитиваних система за наведену примену.

Упоређујући постављене циљеве са постигнутим резултатима може се констатовати да остварена истраживања у потпуности задовољавају критеријуме докторске дисертације. Такође, на основу примењених одговарајућих савремених метода истраживања и анализе, може се закључити да су резултати, проистекли из ове дисертације, значајни не само са научног, већ и са практичног аспекта.

4.3. Верификација научних доприноса

Радови објављени у врхунском међународном часопису (M21):

1. **Vuković J.S.**, Babić M.M., Antić K.M., Miljković M.G., Perić-Grujić A.A., Filipović J.M., Tomić S.Lj.: A high efficacy antimicrobial acrylate based hydrogels with incorporated copper for wound healing application, - *Materials Chemistry and Physics*, vol. 164, pp. 51-62, 2015 (**IF(2014)=2.259**) (ISSN 02540584)
2. **Vuković J.S.**, Babić M.M., Antić K.M., Filipović J.M., Stojanović S.T., Najman S.J., Tomić S.Lj.: In vitro cytotoxicity assessment of intelligent acrylate based hydrogels with incorporated copper in wound management, - *Materials Chemistry and Physics*, vol. 175, pp. 158–163, 2016 (**IF(2014)=2.259**) (ISSN 02540584)

Радови саопштени на скуповима међународног значаја, штампани у књигама радова у облику кратког извода (М34):

1. **Jovašević Vuković J.S.**, Babić M.M., Antić K.M., Perišić M.D., Filipović J.M., Tomić S.Lj.: “Structural, release and antibacterial properties of pH sensitive hydrogels based on 2-hydroxyethyl acrylate and itaconic acid with incorporated copper (II) ions”,- *Program and the book of abstracts III/6, Thirteenth young researchers’ conference-Materials science and engineering*, Belgrade, Serbia, 2014, p. 11 (ISBN 978-86-80321-30-1)

5. ЗАКЉУЧАК И ПРЕДЛОГ

На основу претходно изложеног Комисија сматра да докторска дисертација Јоване Вуковић, дипл. инж. технол., под насловом: „Синтеза и карактеризација хидрогелова на бази 2-хидроксиетил акрилата и итаконске киселине за примену у контролисаном отпуштању терапеутски активних јона метала“, представља оригинално научно дело у области Хемијског инжењерства, што је потврђено публиковањем делова дисертације у врхунском међународном часопису (2 рада) као и саопштењу на међународној конференцији. Комисија предлаже Наставно-научном већу Технолошко-металуршког факултета, Универзитета у Београду, да се докторска дисертација под насловом: „Синтеза и карактеризација хидрогелова на бази 2-хидроксиетил акрилата и итаконске киселине за примену у контролисаном отпуштању терапеутски активних јона метала“, кандидаткиње Јоване Вуковић, прихвати, изложи на увид јавности и упути на коначно усвајање Већу научних области техничких наука Универзитета у Београду, те да након завршетка ове процедуре, позове кандидаткињу на усмену одбрану дисертације, пред Комисијом у истом саставу.

У Београду 16.05.2016. године

ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ

Др Симонида Томић, ванредни професор
Универзитет у Београду, Технолошко-металуршки факултет

Др Александра Перић-Грујић, редовни професор
Универзитет у Београду, Технолошко-металуршки факултет

Др Биљана Божић, ванредни професор
Универзитет у Београду, Биолошки факултет