

ЗАХТЕВ

за давање сагласности на реферат о урађеној докторској дисертацији

Молимо да, сходно члану 47. ст. 5. тачка 4. Статута Универзитета у Београду (“Гласник Универзитета у Београду” број 162/11, пречишћен текст, 167/12, 172/13 и 178/14), дате сагласност на реферат о урађеној докторској дисертацији кандидата:

Анђеле (Небојша) Радисављевић, дипл. инжењер

КАНДИДАТ: **Анђела Радисављевић** пријавила је докторску дисертацију под називом:
„Процесирање и карактеризација полимерних нановлакна са антимикробним ефектом за превенцију инфекција изазваних катетеризацијом уринарног тракта“

Из научне области: **Технолошко инжењерство**

Универзитет је дана **26.11.2018.** године, својим актом **61206-5208/2-18**, дао сагласност на предлог теме докторске дисертације која је гласила:

„Процесирање и карактеризација полимерних нановлакна са антимикробним ефектом за превенцију инфекција изазваних катетеризацијом уринарног тракта“

Комисија за оцену и одбрану докторске дисертације кандидата **Анђеле Радисављевић** образована је на седници Наставно-научног већа одржаној **02.06.2022.** године Одлуком Факултета под бр. **35/141**, у саставу:

Име и презиме	Звање	Научна област
1. Др Петар Ускоковић	Редовни професор	Инжењерство материјала
2. Др Мирјана Рајилић-Стојановић	Ванредни професор	Биохемијско инжењерство и биотехнологија
3. Др Весна Радојевић	Редовни професор	Инжењерство материјала
4. Др Душица Стојановић	Научни саветник	Инжењерство материјала
5. Др Јасна Стајић-Трошић	Научни саветник	Инжењерство материјала

Студент је уписан на докторске студије школске 2013/2014. године.

На захтев студента, у складу са Статутом Универзитета у Београду и Статутом Факултета, декан је донео Решење бр. 20/174 од 31.10.2019. године о продужењу рока за завршетак студија до истека троструког броја школских година потребних за реализацију уписаног студијског програма, односно до краја школске 2021/2022. године.

Наставно-научно веће Факултета прихватило је реферат Комисије за оцену и одбрану докторске дисертације на седници одржаној дана **30.06.2022.** године.

ДЕКАН ФАКУЛТЕТА

Проф. др Петар Ускоковић

На основу члана 101. Статута Универзитета у Београду ("Гласник Универзитета у Београду бр. 201/2018") и члана 76., став 1 и став 4 Статута Технолошко-металуршког факултета у Београду, као и захтева студента за продужење рока за завршетак студија Декан доноси

РЕПУБЛИКА СРБИЈА
УНИВЕРЗИТЕТ У БЕОГРАДУ
ТЕХНОЛОШКО МЕТАЛУРШКИ ФАКУЛТЕТ

Бр. 20/174

РЕШЕЊЕ

31. 10. 2019 год.

о продужењу рока за завршетак студија **БЕОГРАД**

Студенту АНЂЕЛИ РАДИСАВЉЕВИЋ, број индекса 4032/2013, уписаном-ој у прву годину докторских академских студија школске 2013/2014. године продужава се рок за завршетак студија до истека троструког броја школских година потребних за реализацију уписаног студијског програма, односно до краја школске 2021/2022. године.

Поука о правном леку:

Против овог решења именовани-а може поднети жалбу Савету Факултета у року од 8 дана од дана пријема решења

Доставити:

- Студенту;
- Служби за студентска питања;
- Општој служби – архиви.

ДЕКАН

проф. др Петар Ускоковић



На основу чл. 40. став 3. Закона о високом образовању, чл. 112. став 3. Статута Универзитета у Београду, чл. 88. став 3. Статута ТМФ-а и чл. 39. Правилника о докторским студијама ТМФ, на седници Наставно-научног већа Технолошко-металуршког факултета од 30.06.2022. године, донета је

О Д Л У К А

о прихватању Реферата о оцени докторске дисертације

Прихвата се Реферат Комисије у саставу: др Петар Ускоковић, редовни професор Универзитета у Београду, Технолошко-металуршки факултет, др Мирјана Рајилић-Стојановић, ванредни професор Универзитета у Београду, Технолошко-металуршки факултет, др Весна Радојевић, редовни професор Универзитета у Београду, Технолошко-металуршки факултет, др Душица Стојановић, научни саветник Универзитета у Београду, Технолошко-металуршки факултет, др Јасна Стајић-Трошић, научни саветник Универзитета у Београду, Институт за хемију, технологију и металургију, Институт од националног значаја за Републику Србију, о прегледу и оцени урађене докторске дисертације под називом: **„Процесирање и карактеризација полимерних нановлакна са антимикробним ефектом за превенцију инфекција изазваних катетеризацијом уринарног тракта“** коју је поднела **Анђела Радисављевић** дипломирани инжењер 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 Анђеле Радисављевић, под називом **„Процесирање и карактеризација полимерних нановлакна са антимикробним ефектом за превенцију инфекција изазваних катетеризацијом уринарног тракта“** Одлуком број: 61206-5208/2-18 од 26.11.2018. године.

Верификација научних доприноса:

Категорија M21:

1. Radisavljević A., Stojanović D.B., Perišić S., Đokić V., Radojević V., Rajilić-Stojanović M., Uskoković P.S.: *Cefazolin-loaded polycaprolactone fibers produced via different electrospinning methods: characterization, drug release and antibacterial effect*, - European Journal of Pharmaceutical Sciences, Vol 124, 2018, pp. 26-36.; IF 3.466; DOI: 10.1016/j.ejps.2018.08.023

Категорија M23:

1. Radisavljević A., Milutinović M., Dimitrijević Branković S., Uskoković P., Rajilić-Stojanović M., Optimization of spray drying conditions for production of Achillea millefolium extract powder, HEMIJSKA INDUSTRIJA 75 (6), 2022, 353-363., doi:10.2298/HEMIND210527030R

Категорија M34:

1. Radisavljević A.N., Stojanović D.B., Perišić S.D., Radojević V.J., Rajilić-Stojanović M.D., Uskoković P.S.: *Cefazolin-loaded polycaprolactone fibers produced via blend and co-axial electrospinning*, - Twentieth Annual Conference Yucomat 2018, Herceg Novi, Montenegro, September 3-7, The Book of Abstracts, pp. 135.; ISBN 978-86-919111-3-3
2. Radisavljević A.N., Jovanović M., Stojanović D., Radović I., Radojević V., Uskoković P., Rajilić-Stojanović M., Functionalization of polycaprolactone fibers by addition of yarrow extract powder, Twenty-second Annual Conference Yucomat 2021, Herceg Novi, Montenegro, August 30 - September 3, The Book of Abstracts, pp. 119.; ISBN 978-86-919111-6-4

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

Д Е К А Н

Проф. др Петар Ускоковић

УНИВЕРЗИТЕТ У БЕОГРАДУ
ТЕХНОЛОШКО-МЕТАЛУРШКИ ФАКУЛТЕТ
НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ

Предмет: реферат о урађеној докторској дисертацији кандидаткиње Анђеле Радисављевић, дипл. инж. технологије. Одлуком Наставно-научног већа Технолошко-металуршког факултета бр. 35/141 од 02.06.2022. године, именовани смо за чланове Комисије за преглед, оцену и одбрану докторске дисертације кандидата Анђеле Радисављевић, дипл. инж. техн. под насловом „Процесирање и карактеризација полимерних нановлакна са антимикуробним ефектом за превенцију инфекција изазваних катетеризацијом уринарног тракта“. После прегледа достављене дисертације и других пратећих материјала и разговора са кандидатом Комисија је сачинила следећи

РЕФЕРАТ

1. УВОД

1.1. Хронологија одобравања и израде дисертације

- 14.03.2013. Кандидат Анђела Радисављевић, дипл. инж. технологије је одбранила дипломски рад под насловом „Наномеханичка својства биополимерних филмова на бази хитозана и глукоманана ојачаних кератином“ под руководством ментора др Петра Ускоковића, редовног професора Технолошко-металуршког факултета.
- 20.08.2018. Кандидат је Наставно-научном већу Технолошко-металуршког факултета предложила тему докторске дисертације под називом „Процесирање и карактеризација полимерних нановлакна са антимикуробним ефектом за превенцију инфекција изазваних катетеризацијом уринарног тракта“.
- 23.08.2018. Наставно-научно веће Технолошко-металуршког факултета је донело одлуку о именовању Комисије за оцену подобности теме.
- 01.11.2018. Наставно-научно веће Технолошко-металуршког факултета је донело одлуку о прихватању Реферата Комисије за оцену подобности теме и кандидата за израду докторске дисертације. За менторе докторске дисертације именовани су др Петар Ускоковић, редовни професор Технолошко-металуршког факултета и др Мирјана Рајилић-Стојановић, ванредни професор Технолошко-металуршког факултета.
- 26.11.2018. Веће научних области техничких наука је дало сагласност на предлог теме докторске дисертације Анђеле Радисављевић под називом „Процесирање и карактеризација полимерних нановлакна са антимикуробним ефектом за превенцију инфекција изазваних катетеризацијом уринарног тракта“.
- 02.06.2022. Наставно-научно веће Технолошко-металуршког факултета је донело одлуку о именовању комисије за оцену и одбрану докторске тезе кандидата Анђеле Радисављевић, дипл. инж. технологије..

1.2. Место дисертације у одговарајућој научној области

Истраживања у оквиру ове докторске дисертације припадају научној области Технолошко инжењерство, ужа научна област Инжењерство материјала, за коју је матичан Технолошко-

металуршки факултет Универзитета у Београду. На основу објављених радова у наведеној научној области и досадашњег искуства у научно-истраживачком раду, констатујемо да су именовани чланови Комисије компетентни да руководе изразом ове докторске дисертације.

1.3. Биографски подаци о кандидату

Анђела (Небојша) Радисављевић, дипломирани инжењер технологије, рођена је 29.07.1985. године у Ваљеву. Основну и средњу школу завршила је у Љигу. Студије на Технолошко-металуршком факултету Универзитета у Београду, смер Фармацеутско инжењерство, завршила је 2013. године са просечном оценом 8,00, док је дипломски рад одбранила на Катедри за конструкционе и специјалне материјале са оценом 10. Школске 2013/2014. год. уписала је докторске студије на Технолошко-металуршком факултету, смер Инжењерство материјала, одслушала предмете предвиђене планом и програмом докторских студија и положила испите са просечном оценом 9,75. Од фебруара 2015. године ангажована је на пројекту Министарства за науку и технолошки развој Републике Србије ТР 34011 „Развој опреме и процеса добијања полимерних композитних материјала са унапред дефинисаним функционалним својствима”. Запослена је у Иновационом центру Технолошко-металуршког факултета Универзитета у Београду у звању истраживач сарадник. Усмерила је свој научноистраживачки рад у области процесирања и карактеризације полимерних нановлакна и могућношћу њихове примене у области биоматеријала.

У зимском семестру 2019/2020 године учествовала је у извођењу вежби из предмета „Функционални композитни материјали“ на Катедри за конструкционе и специјалне материјале.

Анђела Н. Радисављевић је коаутор шест радова, од којих је један у врхунском међународном часопису (M21), три у истакнутом међународном часопису (M22) и два у међународном часопису (M23), осам саопштења са међународног скупа (M34), једног саопштења са скупа националног значаја (M64) и два нова техничка решења примењена на националном нивоу (M82). Укупан број цитата научних радова износи 48. Хиршов индекс (х-индекс) је $x = 3$. Кандидаткиња је учествовала као део организационог тима на конференцијама ЕЛМИНА 2018. и Етран/Ицетран 2019. године и члан је организационог тима за предстојећу конференцију ЕЛМИНА 2022.

2. ОПИС ДИСЕРТАЦИЈЕ

2.1. Садржај дисертације

Докторска дисертација Анђеле Н. Радисављевић, дипл. инж. технологије под називом „Процесирање и карактеризација полимерних нановлакна са антимикуробним ефектом за превенцију инфекција изазваних катетеризацијом уринарног тракта“ написана је на 122 стране, у оквиру којих се налази 7 поглавља, 52 слике, 9 табела, 365 литературна навода. Докторска дисертација садржи поглавља: Увод, Теоријски део, Циљеви, Експериментални део, Резултати и дискусија, Закључак, Литература, Апстракт (на српском и енглеском језику) и Биографија. По својој форми и садржају, поднети рад задовољава све стандарде за докторску дисертацију.

2.2. Кратак приказ појединих поглавља

У **Уводу** дисертације приказан је значај полимерних материјала за примену у различитим областима медицине. Указано је на значај електропредених полимерних нановлакна као носача биолошки активних супстанци са контролисаном и циљаном доставом на место апликације. Наведен је план истраживања и основни циљеви докторске дисертације.

Теоријски део дисертације је приказан у шест потпоглавља. У првом потпоглављу дат је кратак историјат нанотехнологије и уведен појам бионанотехнологије као посебне дисциплине у оквиру нанотехнологије. У другом потпоглављу дат је приказ хемијске структуре и могућности примене полимерних материјала, са акцентом на полимерним биоматеријалима, односно биоразградивим полимерним биоматеријалима. У овом потпоглављу детаљно је представљен коришћени полимер поли(ε-капролактон) (енг. polycaprolactone PCL), методе за његову синтезу, својства и примена у нанотехнологијама. У трећем потпоглављу представљени су системи за испоруку лекова, са посебним приказом предности система са контролисаним ослобађањем лекова. У четвртм потпоглављу приказана је генеза и развој електропредења као методе процесирања нановлакна, као и основе и врсте електропредења. Пето потпоглавље дискутује употребу лековитог биља уопште и у биоматеријалима, са посебним освртом на хајдучку траву и њену примену, поступак прераде и добијања сувих биљних екстраката. У оквиру овог потпоглавља приказане су теоријске основе статистички планираног експеримента тј. методе одзивних површина. У шестом потпоглављу дат је кратак осврт на катетеризацију уринарног тракта, као и материјале који се користе за облагање уринарних катетера са циљем спречавања инфекција.

У поглављу **Циљеви** таксативно су наведени основни циљеви докторске дисертације.

У **Експерименталном делу** приказана су два потпоглавља: Материјали и опрема и Методе. Приказ у делу Материјали и опрема је обухватио све коришћене материјале, микробиолошке подлоге, хемикалије и опрему. Затим су наведене методе процесирања и карактеризације материјала које су коришћене у експерименталном раду укључујући електропредење из раствора, емулзионо и коаксијално електропредење, методе добијања екстракта хајдучке траве, оптимизација услова сушења распршивањем, и на крају метода облагања комерцијално доступних катетера нановлакнастим матом. Даље су наведене методе помоћу којих је извршена карактеризација добијених материјала, и то: морфолошка карактеризација, испитивање хемијских интеракција у материјалима, испитивање термичких и механичких својстава материјала, затим одређивање укупног садржаја полифенола, ин витро студије ослобађања биоактивних супстанци из материјала, кинетичке студије ослобађања биоактивних супстанци из материјала, одређивање антиоксидативне и антибактеријске активности.

Поглавље **Резултати и дискусија** обухвата приказ резултата добијених у експерименталном делу у овој дисертацији, њихову анализу и дискусију која укључује поређење са литературним подацима. У првом потпоглављу приказани су резултати добијени карактеризацијом PCL нановлакна са 20 мас% антибиотика цефазолина, као активном супстанцом. Показано је да се коришћењем различитих метода електропредења и то електропредењем из раствора, емулзионим и коаксијалним електропредењем добијају нановлакнасти матови са различитом динамиком ослобађања цефазолина. Показано је да је цефазолин успешно инкорпориран у полимерна нановлакна, и није се разградио нити реаговао са полимером током процеса електропредења. У нановлакнастим матовима очувана је антибактеријска активност цефазолина па су материјали инхибирали раст

испитиваних представника и Грам-позитивних (*Staphylococcus aureus*) и Грам-негативних бактерија (*Escherichia coli*). У следећем потпоглављу, представљени су резултати оптимизације услова сушења распршивањем течног екстракта хајдучке траве помоћу методе статистички планираног експеримента. Овај експеримент изведен је да би се у каснијем раду омогућило добијање PCL нановлакна са широм биолошком активношћу, која би била постигнута инкорпорацијом довољне количине екстракта хајдучке траве. У овом потпоглављу приказан је и анализиран утицај процесних параметара сушења распршивањем, укључујући температуру, проток течног екстракта хајдучке траве и садржај суве материје у течном екстракту хајдучке траве на укупан принос сушења, укупан садржај полифенола и антиоксидативну активност добијеног осушеног екстракта. Показано је да се принос осушеног екстракта повећавао са садржајем суве материје, док је температура различито утицала на принос процеса сушења у оквиру испитиваног температурног опсега. Закључено је да услови сушења нису значајно утицали на укупан садржај полифенола (рачунато на садржај суве материје екстракта) што је указало да примењени процесни услови сушења распршивањем нису довели до деградације биоактивних компоненти екстракта хајдучке траве. Иако није уочен значајан утицај услова сушења на укупан садржај полифенола, благи пад антиоксидативне активности је приписан суптилним променама у хемијској природи полифенола. У трећем потпоглављу приказани су резултати добијени карактеризацијом PCL нановлакна са инкорпорираним сувим екстрактом хајдучке траве, добијеним под претходно оптимизованим условима сушења. Испитана су четири PCL нановлакнаста мата са различитим садржајем екстракта хајдучке траве (5 мас%, 10 мас%, 15 мас% и 20 мас%). У свим испитаним материјалима, компоненте екстракта хајдучке траве нису реаговале са полимером, нити су се њене компоненте разградиле током процеса електропредења. Такође је показано да су додатком екстракта хајдучке траве у PCL нановлакна побољшана механичка својства добијених матова што је евидентно кроз повећање Јунговог модула еластичности, затезне чврстоће и прекидне деформације. Резултати антибактеријских експеримената показали су да су PCL нановлакнасти матови са екстрактом хајдучке траве инхибирали раст *S. aureus* ако је садржај екстракта хајдучке траве 10 мас% и више. У последњем потпоглављу, испитана је адхезија између одабраних новоразвијених PCL нановлакнастих матова са цефазолином (мат електропреден из раствора са 20 мас% цефазолина) или сувим екстрактом хајдучке траве (мат електропреден из раствора са 10 мас% екстракта) и комерцијалних катетера уз евалуацију антибактеријске активности добијених обложених катетера. За процену степена адхезије између два материјала примењен је „пеел“ тест и на основу вредности јачине адхезије, закључено је да је у свим испитиваним узорцима постигнута адхезија између катетера и испитиваних нановлакна, при чему је она израженија између нановлакнастих матова и силиконског катетера у односу на адхезију између нановлакнастих матова и гуменог катетера, која није била статистички значајна ($p = 0,07$). Додатак активне супстанце у нановлакнасти мат није неповољно утицао на адхезиона својства са катетером. Показано је да обложени катетери показују релевантну антибактеријску активност према *S. aureus* и *E. coli*. Зоне инхибиције указале су да је инкорпорирање ових биолошки активних агенаса у полимерна нановлакна било успешно и да је релевантна биолошка активност задржана и након адхезије нановлакнастих матова на катетере. Овим експериментом је показано да су у докторској дисертацији развијени материјали који се могу узети за уринарне катетере чиме би било омогућено добијање катетера који поред основне функције могу да спрече или умање инфекције изазване уринарном катетеризацијом.

У поглављу **Закључак**, сумирани су најзначајнији резултати и сазнања проистекла из ове докторске дисертације, са акцентом на могућу примену новоразвијених материјала.

У поглављу **Литература** наведене су све референце цитиране у докторској дисертацији.

3. ОЦЕНА ДИСЕРТАЦИЈЕ

3.1. Савременост, оригиналност и значај

Тема дисертације је проистекла из чињенице да је проблем инфекција услед уринарне катетеризације врло актуелан у клиничкој пракси а посебан проблем представља чињеница да одређене медицинске индикације захтевају дугорочну примену катетера. Примена модификованих катетера са антибактеријским агенсима могла би значајно смањити ризик за развој компликација изазваних инфекцијама код пацијената који захтевају уринарну катетеризацију. Приликом локалне инфекције пацијенти се обично лече системским антибиотицима. Системском испоруком, често се не постиже довољна концентрација лека на жељеној локацији. У циљу постизања довољне количине лека на циљаној локацији, пожељна је контролисана локална испорука лека што се може постићи применом материјала који обезбеђује контролисано отпуштање лека. Контролисаном испоруком активна супстанца се задржава у терапијској дози дуже време на циљаном месту, чиме се значајно смањује могућност ширења инфекције и других нежељених реакција. Иако се неки системи за контролисану испоруку лекова већ практично примењују, проблем са инфекцијама изазваним уринарном катетеризацијом још увек није адекватно решен. У овој докторској дисертацији развијени су нови биоматеријали на бази нановлакна. Нановлакна представљају један од обећавајућих наноматеријала за бројне примене у биомедицини јер поседују јединствене карактеристике, као што су велика специфична површина у односу на запремину, висока порозност, одлична структурна механичка својства, екстремна флексибилност и економичност, између осталог. Нановлакна поседују адекватна својства за примену у системима за испоруку лекова и широко су применљива за специфично ослобађање лека, у складу са циљаном локацијом и временом. Она омогућавају високу ефикасност пуњења леком и добру просторну дистрибуцију активних супстанци. Нановлакна дизајнирана за тренутно ослобађање лека имају генерално једноставне структуре. Ослобађање лека из нановлакна може се модификовати како би било продужено, активирано стимулацијом или било двофазно. Нановлакна се могу процесирати методом електропоређења при чему се може подешавати структура и морфологија нановлакна. Због тога је и предмет ове докторске дисертације био да се испита могућност облагања комерцијално доступних гумених и силиконских уринарних катетера нановлакнастим матовима са инкорпорираним биолошким активним супстанцама. Приступ примењен у овој дисертацији је потпуно оригиналан с обзиром да су до сада у ову сврху тестирани катетери премазивани различитим биоактивним агенсима. Такође, први пут је извршена функционализација катетера екстрактом лековите биљке, а оваквим приступом омогућено је да катетер поседује спектар биолошких активности (у овој дисертацији испитане су антимикробна и антиоскидативна). На основу опсежног прегледа литературе, може се закључити да се истраживања у оквиру ове докторске дисертације уклапају у светске трендове и указују на значај и актуелност проучавање проблематике.

3.2. Осврт на референтну и коришћену литературу

У оквиру докторске дисертације цитирано је 365 литературних навода који су омогућили да се прикаже стање у испитиваној области, као и актуелност проблематике. Око 30 %

референци цитираних у овој докторској дисертацији представљају научне радове публиковане у последњих пет година, што указује на актуелност теме ове докторске дисертације. Највећи број цитираних радова чине радови из међународних часописа са тематиком значајном за израду докторске дисертације.

3.3. Опис и адекватност примењених научних метода

Сви резултати у оквиру ове дисертације су добијени су одговарајућим експериментима, применом савремених аналитичких инструменталних мерења према оригиналним или модификованим методама из литературе. У овој дисертацији, методама електропредења процесирана су PCL нановлакна са инкорпорираним антибиотиком цефазолином или сувим екстрактом хајдучке траве. Оптимизација процеса сушења распршивањем течног екстракта хајдучке траве испитана је коришћењем методе статистички планираног експеримента. Применом софтверског пакета *Design Expert* испитан је утицај појединачних фактора као и њихових међусобних односа на процес сушења распршивањем. Добијени математички модели утицаја појединачних фактора искоришћени су за оптимизацију процеса сушења. Емисиона скенирајућа електронска микроскопија је коришћена као метода за визуелну евалуацију квалитета нановлакнастих матова добијених у оквиру ове докторске дисертације. Хемијске структуре цефазолина, сувог екстракта хајдучке траве, PCL нановлакна, као и њихове евентуалне хемијске интеракције у нетканим PCL нановлакнастим матовима са цефазолином и са сувим екстрактом хајдучке траве проучаване су инфрацрвеном спектроскопијом са Фуријеовом трансформацијом. Термичка својства цефазолина, сувог екстракта хајдучке траве, PCL нановлакнастих матова без додатака и са додатком цефазолина или сувог екстракта хајдучке траве одређена су методом диференцијалне скенирајуће калориметрије. Сprovedено је испитивање на затезање PCL нановлакнастих матова са и без додатка сувог екстракта хајдучке траве да би се одредила затезна чврстоћа, прекидна деформација и Јунгов модул еластичности. Укупни садржај полифенола је квантификован колориметријски коришћењем модификоване Фолин-Циоцалтеу методе и галне киселине као референтног стандарда. Ослобађање биоактивне супстанце је праћено мерењем концентрације биоактивне супстанце ослобођене из нановлакнастих матова уроњених у фосфатни пуфер. Мерење концентрације ослобођеног цефазолина вршено је директним мерењем апсорбације на 272 nm коришћењем UV-Vis спектрофотометра, док је садржај полифенола хајдучке траве ослобођен у медијуму је квантификован колориметријски модификованом Фолин-Циоцалтеу методом. У циљу проучавања кинетике и механизма ослобађања биоактивне супстанце из нановлакнастих материјала, резултати ин витро тестова су моделовани кинетичким једначинама укључујући кинетику нултог реда, кинетику првиог реда, Хигучи модел и Корсмејер-Пепас модел. Антиоксидативна активност је одређена коришћењем DPPH (2,2-дифенил-1-пикрилхидразил, енг. 2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl) тестом. Антибактеријска активност материјала анализирана је према индикаторским сојевима патогених микроорганизама коришћењем неколико различитих метода, и то: одређивањем минималне инхибиторне концентрације микродилуционом методом, методом разблажења тј. бројања пораслих колонија и методом зоне инхибиције.

3.4. Применљивост остварених резултата

На основу добијених резултата у оквиру ове докторске дисертације може се закључити да је остварен значајан научни допринос сагледавањем могућности добијања функционализованих биоматеријала инкорпорацијом биолошки активних супстанци у PCL

нановлакнасте матове. Циљ рада је био добијање материјала који могу да спрече инфекцију уринарног тракта изазваних катетеризацијом и у раду је показано да постоји могућност облагања комерцијалних катетера новоразвијеним нановлакнастим матовима. У условима који *in vitro* симулирају катетеризацију показана је да обложени катетери могу да спрече раст бактерија и формирање биофилма, који у реалним условима представља извор инфекције. Овакав позитиван резултат не ограничава примену новоразвијених материјала и у друге сврхе, нпр за развој функционализованих газа, печева и сл. Такође у овом раду су оптимизовани услови сушења екстракта хајдучке траве методом распршивања и дефинисани услови под којима се добија највећи принос уз очувану биолошку активност екстракта. Ови резултати могу наћи широку примену у свим областима у којима се примењују суви екстракти хајдучке траве укључујући добијање дијететских препарата и нових биоматеријала.

3.5. Оцена достигнутих способности кандидата за самостални научни рад

У свом досадашњем истраживачком раду, кандидат Анђела Радисављевић, дипл. инж. технологије, показала је самосталност и стручност у претраживању литературе, припреми и реализацији експеримената, коришћењу различитих техника карактеризације и анализи и обради резултата. На основу досадашњег залагања и постигнутих резултата Комисија је мишљења да кандидат поседује све квалитете неопходне за самосталан научно-истраживачки рад.

4. ОСТВАРЕНИ НАУЧНИ ДОПРИНОС

4.1. Приказ остварених научних доприноса

Сагледавајући научне резултате дисертације важно је истаћи да новоразвијени системи у којима је нановлакнасти мат обложен на катетер представљају нови систем који до сада није описан тако да резултати ове докторске дисертације представљају оригинална научна сазнања. Посебан научни допринос резултата ове докторске дисертације огледа се у:

- утврђеном утицају додатка активне супстанце у току процесирања нановлакана различитим методама електропредења на структурна и морфолошка својства полимерних нановлакана;
- потврђеном утицају различитих метода процесирања на стабилност и динамику отпуштања активне супстанце;
- производњи полимерних нановлакана са антибактеријском и антиоксидативном активношћу;
- оптимизацији процеса сушења распршивањем течног екстракта хајдучке траве методом статистички планираног експеримента;
- утврђеном утицају различите концентрације екстракта лековите биљке (хајдучке траве) на биолошку активност и механичка својства PCL нановлакнастих матова;
- утврђеној адекватности материјала за облагање уринарних катетера у циљу добијања функционалних катетера који могу да спрече инфекције изазване уринарном катетеризацијом.

4.2. Критичка анализа резултата истраживања

Истраживања која су изведена у овој докторској дисертацији конципирана су на основу претходно дефинисаних циљева и детаљне анализе литературе из области биоматеријала и

процесирана модификованих уринарних катетера. Антибиотик цефазолин је селектован на основу његовог широког спектра дејства на представнике Грам-позитивних и Грам-негативних бактерија, а затим и екстракт хајдучке траве која има доказана антимикробна, антитуморска, антиоксидативна и антиинфламаторна својства а који се традиционално користи у третману површинских повреда (по упутствима Еврпоске медицинске агенције). Први пут је примењена и успешно оптимизована производња сувог екстракта хајдучке траве, да би се омогућила инкорпорација довољне количине суве материје екстракта у полимерна нановлакна. Услови под којима је потребно извести сушење да би се остварио највећи принос процеса и максимална очуваност полифенола, као носиоца биолошке активности хајдучке траве, дефинисани су у оквиру статистички планираног експеримента. Одабиром ових биолошки активних супстанци, њиховим инкорпорирањем у полимерна нановлакна, а затим облагањем на комерцијално доступне гумене и силиконске уринарне катетере први пут је забележен овакав начин примене нановлакна. На основу резултата дисертације нановлакнасти носачи на бази PCL са континуалним ослобађањем цефазолина могли би се применити као облоге за уринарне катетере са изразитом антибактеријском активношћу, док би се носачи на бази PCL са екстрактом хајдучке траве са ослобађањем полифенола могли користити као ефикасан извор природних антиоксиданаса и антибактеријских агенаса и самим тим као нови материјал за облагање уринарних катетера.

4.3. Верификација научних доприноса

Кандидаткиња Анђела Н. Радисављевић је своје резултате потврдила објављивањем радова у часописима међународног и националног значаја као и саопштавањем радова на међународним скуповима. У оквиру израде ове докторске дисертације кандидат је први аутор једног објављеног рада у врхунском међународном часопису (M21) и једног рада у часопису међународног значаја (M23) и два рада саопштена на скупу међународног значаја (M34). Након извршене провере оригиналности поднете тезе, извештај указује на оригиналан допринос докторске дисертације. Утврђени проценат подударности је 11 %.

Списак објављених радова директно проистеклих из тезе је:

Категорија M21-рад у врхунском међународном часопису

1. Radisavljević A., Stojanović D.B., Perišić S., Đokić V., Radojević V., Rajilić-Stojanović M., Uskoković P.S.: *Cefazolin-loaded polycaprolactone fibers produced via different electrospinning methods: characterization, drug release and antibacterial effect*, - European Journal of Pharmaceutical Sciences, Vol 124, 2018, pp. 26-36.; IF 3.466; DOI: 10.1016/j.ejps.2018.08.023

Категорија M23-рад у међународном часопису

1. Radisavljević A., Milutinović M., Dimitrijević Branković S., Uskoković P., Rajilić-Stojanović M., Optimization of spray drying conditions for production of Achillea millefolium extract powder, HEMIJSKA INDUSTRIJA 75 (6), 2022, 353-363., doi:10.2298/HEMIND210527030R

Категорија M34-саопштење са међународног скупа штампано у изводу

1. Radisavljević A.N., Stojanović D.B., Perišić S.D., Radojević V.J., Rajilić-Stojanović M.D., Uskoković P.S.: *Cefazolin-loaded polycaprolactone fibers produced via blend and co-axial electrospinning*, - Twentieth Annual Conference Yucomat 2018, Herceg

Novi, Montenegro, September 3-7, The Book of Abstracts, pp. 135.; ISBN 978-86-919111-3-3

2. Radisavljević A.N., Jovanović M., Stojanović D., Radović I., Radojević V., Uskoković P., Rajilić-Stojanović M., Functionalization of polycaprolactone fibers by addition of yarrow extract powder, Twenty-second Annual Conference Yucomat 2021, Herceg Novi, Montenegro, August 30 - September 3, The Book of Abstracts, pp. 119.; ISBN 978-86-919111-6-4

5. ЗАКЉУЧАК И ПРЕДЛОГ

На основу свега напред изложеног, Комисија сматра да докторска дисертација Анђеле Н. Радисављевић, дипл. инж. технологије, под називом „Процесирање и карактеризација полимерних нановлакна са антимикуробним ефектом за превенцију инфекција изазваних катетеризацијом уринарног тракта“ представља значајан, оригинални научни допринос у области инжењерства материјала, што је потврђено и објављивањем радова у релевантним часописима међународног значаја, као и презентовањем резултата истраживања на конференцијама. Кандидаткиња је самостално и систематично урадила истраживања и анализу добијених резултата.

Имајући у виду квалитет, обим и научни допринос ове докторске дисертације Комисија предлаже Наставно-научном већу Технолошко-металуршког факултета да прихвати овај извештај и да га, заједно са поднетом дисертацијом Анђеле Н. Радисављевић, дипл. инж. технологије, прихвати, изложи на увид јавности и упуту на коначно усвајање Већу научних области техничких наука Универзитета у Београду.

У Београду, 23.06.2022.

ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ

др Петар Ускоковић, редовни професор
Универзитета у Београду, Технолошко-
металуршки факултет

др Мирјана Рајилић-Стојановић, ванредни
професор Универзитета у Београду,
Технолошко-металуршки факултет

др Весна Радојевић, редовни професор
Универзитета у Београду, Технолошко-
металуршки факултет

др Душица Стојановић, научни саветник
Универзитета у Београду, Технолошко-
металуршки факултет

др Јасна Стајић-Трошић, научни саветник
Универзитета у Београду, Институт за
хемију, технологију и металургију