

Факултет Технолошко-металуршки

УНИВЕРЗИТЕТ У БЕОГРАДУ

35/267

(Број захтева)

13.11.2023.

(Датум)

Веће научних области техничких наука

(Назив већа научне области коме се захтев упућује)

ЗАХТЕВ

за давање сагласности на одлуке о усвајању извештаја Комисије за оцену докторске дисертације и о именовању комисије за одбрану

Молимо да, сходно члану 47. ст. 5. тач. 4. Статута Универзитета у Београду ("Гласник Универзитета", број 186/15-пречишћени текст и 189/16), дате сагласност на одлуку о усвајању извештаја Комисије за оцену докторске дисертације:

КАНДИДАТ Вукашин (Ђорђе) Угриновић

(име, име једног од родитеља и презиме)

студент докторских студија на студијском програму : **Инжењерство материјала**

пријавио је докторску дисертацију под називом:

Композитни хидрогелови на бази интерпенетрирајућих мрежа винилних и природних полимера и наночестица калцијум-фосфата: синтеза, својства и примена у биомедицини

Технолошко инжењерство

из научне области:

Универзитет је дана 31.08.2021. својим актом под бр. 61206-3213/2-21 дао сагласност на предлог теме докторске дисертације која је гласила:

Композитни хидрогелови на бази интерпенетрирајућих мрежа винилних и природних полимера и наночестица калцијум-фосфата: синтеза, својства и примена у биомедицини

Име и презиме ментора: др Ђорђе Вељовић, доцент Технолошко-металуршког факултета Универзитета у Београду
Име и презиме ментора 2: др Весна Панић виши научни сарадник Иновационог центра Технолошко-металуршког факултета Универзитета у Београду.

Комисија за оцену докторске дисертације именована је на седници одржаној 29.06.2023.
одлуком факултета под бр. 35/160, у саставу:

	Име и презиме члана комисије	звање	научна област	Установа у којој је запослен
1.	Др Ђорђе Јанаћковић	редовни професор	Инжењерство неорганских хемијских производа	ТМФ
2.	Др Мелина Калагасидис Крушић	редовни професор	Полимерно инжењерство	ТМФ
3.	Др Маја Марковић	научни сарадник	Хемијско инжењерство	ИЦ ТМФ
4.	Др Бојан Божић	виши научни сарадник	Органска хемија	Биолошки факултет
5.	Др Биљана Љујић	ванредни професор	Медицинска генетика	Универзитета у Крагујевцу, Факултет медицинских наука

Напомена: уколико је члан Комисије у пензији навести датум пензионисања.

Датум стављања извештаја Комисије и докторске дисертације на увид јавности 05.09.2023.

Наставно-научно веће факултета усвојило је извештај Комисије за оцену докторске дисертације на седници одржаној дана 09.11.2023.

Комисија за одбрану докторске дисертације именована је на седници одржаној 09.11.2023.

одлуком факултета под бр. 35/269, у саставу:

	Име и презиме члана комисије	звање	научна област	Установа у којој је запослен
1.	Др Ђорђе Јанаћковић	редовни професор	Инжењерство неорганских хемијских производа	ТМФ
2.	Др Мелина Калагасидис Крушић	редовни професор	Полимерно инжењерство	ТМФ
3.	Др Маја Марковић	научни сарадник	Хемијско инжењерство	ИЦ ТМФ
4.	Др Бојан Божић	виши научни сарадник	Органска хемија	Биолошки факултет
5.	Др Биљана Љујић	ванредни професор	Медицинска генетика	Универзитета у Крагујевцу, Факултет медицинских наука

Напомена: уколико је члан Комисије у пензији навести датум пензионисања.

ДЕКАН ФАКУЛТЕТА

др Петар Ускоковић, редовни професор

-
- Прилози:
1. Одлука Наставно-научног већа о усвајању извештаја Комисије за оцену докторске дисертације и одлука о именовању Комисије за одбрану докторске дисертације
 2. Извештај Комисије о оцени докторске дисертације
 3. Примедбе на извештај Комисије о оцени докторске дисертације (уколико их је било) и мишљење Комисије о примедбама

Напомена: Факултет доставља Универзитету захтев са прилозима у електронској форми и у једном писаном примерку за архиву Универзитета



Република Србија
Универзитет у Београду
Технолошко-металуршки факултет

РЕПУБЛИКА СРБИЈА
УНИВЕРЗИТЕТ У БЕОГРАДУ
ТЕХНОЛОШКО-МЕТАЛУРШКИ ФАКУЛТЕТ

Бр. 20/174

02. 10. 2023 год.
БЕОГРАД

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

РЕШЕЊЕ

о продужењу рока за завршетак студија

Студенту **Вукашин Угриновић**, број индекса 2017/4008, уписан у прву годину докторских академских студија школске 2017/2018 године продужава се рок за завршетак студија до истека троструког броја школских година потребних за реализацију уписаног студијског програма, односно до 30.09.2026 године.



Декан

Проф. др Петар Ускоковић

ДІВа

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. 52. Правилника о докторским студијама ТМФ, на седници Наставно-научног већа Технолошко-металуршког факултета од 09.11.2023. године, донета је

О Д Л У К А

о прихватању Реферата о оцени докторске дисертације

Прихвата се Реферат Комисије у саставу: др Ђорђе Јанаћковић, редовни професор Универзитета у Београду, Технолошко-металуршки факултет, др Мелина Калагасидис Крушић, редовни професор Универзитета у Београду, Технолошко-металуршки факултет, др Маја Марковић, научни сарадник Иновационог центра Технолошко-металуршког факултета, др Бојан Божић, виши научни сарадник Универзитета у Београду, Биолошки факултет и др Биљана Љујић, ванредни професор Универзитета у Крагујевцу, Факултет медицинских наука, о прегледу и оцени урађене докторске дисертације под називом: „Композитни хидрогелови на бази интерпенетрирајућих мрежа винилних и природних полимера и наночестица калцијум-фосфата: синтеза, својства и примена у биомедицини“ коју је поднео Вукашин Угриновић, мастер 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 Вукашина Угриновића, под називом „Композитни хидрогелови на бази интерпенетрирајућих мрежа винилних и природних полимера и наночестица калцијум-фосфата: синтеза, својства и примена у биомедицини“ Одлуком број: 61206-3213/2-21 од 31.08.2021. године.

Верификација научних доприноса:

Категорија M22:

1. **Ugrinovic V.**, Milutinovic M., Bozic B., Petrovic R., Janackovic D., Panic V., and Veljovic D. (2023). Poly (methacrylic acid)/gelatin interpenetrating network hydrogels reinforced by nano-structured hydroxyapatite particles—improved drug delivery systems. International Journal of Polymeric Materials and Polymeric Biomaterials, 1-15.DOI: 10.1080/00914037.2022.2164281 IF(2021) = 3.221, ISSN 1563-535X
2. **Ugrinovic V.**, Panic V., Spasojevic P., Seslija S., Bozic B., Petrovic R., Janackovic D. and Veljovic D. (2022). Strong and tough, pH sensible, interpenetrating network hydrogels based on gelatin and poly (methacrylic acid). Polymer Engineering & Science, 62(3), 622-636. DOI:10.1002/pen.25870 IF(2021) = 2.573, ISSN 1548-26343.

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

Д Е К А Н

Проф. др Петар Ускоковић

ДV

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. 52. Правилника о докторским студијама ТМФ, на седници Наставно-научног већа Технолошко-металуршког факултета од 09.11.2023. године, донета је

О Д Л У К А

о именовању Комисије за одбрану докторске дисертације

Именује се Комисија за одбрану докторске дисертације **Вукашина Угриновића**, мастер инжењера, са темом под називом „Композитни хидрогелови на бази интерпенетрирајућих мрежа винилних и природних полимера и наночестица калцијум-фосфата: синтеза, својства и примена у биомедицини“, у саставу:

1. Др Ђорђе Јанаћковић, редовни професор Универзитета у Београду, Технолошко-металуршки факултет,
2. Др Мелина Калагасидис Крушић, редовни професор Универзитета у Београду, Технолошко-металуршки факултет,
3. Др Маја Марковић, научни сарадник Иновационог центра Технолошко-металуршког факултета,
4. Др Бојан Божић, виши научни сарадник Универзитета у Београду, Биолошки факултет ,
5. Др Биљана Љујић, ванредни професор Универзитета у Крагујевцу, Факултет медицинских наука.

Одлуку доставити: Одлуку доставити: члановима Комисије, Универзитету у Београду, Служби за наставно-студентске послове и Архиви Факултета.

Д Е К А Н

Проф. др Петар Ускоковић

НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ

Предмет: Реферат о урађеној докторској дисертацији **Вукашина Ђ. Угриновић**

Одлуком бр. 35/160 од 29.06.2023. године, именовани смо за чланове Комисије за преглед и оцену докторске дисертације кандидата Вукашина Ђ. Угриновића, мастер инжењера технологије, под насловом: **„Композитни хидрогелови на бази интерпенетрирајућих мрежа винилних и природних полимера и наночестица калцијум-фосфата: синтеза, својства и примена у биомедицини“**.

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

- 13.10.2017. Вукашин Ђ. Угриновић, мастер инжењер технологије, уписује докторске студије на Катедри за неорганску хемијску технологију Технолошко-металуршког факултета, Универзитета у Београду.
- 08.04.2021. Вукашин Ђ. Угриновић је Наставно-научном већу Технолошко-металуршког факултета Универзитета у Београду предложио тему за израду докторске дисертације под називом „Композитни хидрогелови на бази интерпенетрирајућих мрежа винилних и природних полимера и наночестица калцијум-фосфата: синтеза, својства и примена у биомедицини“.
- 22.04.2021. На седници Наставно-научног већа Технолошко-металуршког факултета, Универзитета у Београду, одлуком бр. 35/108, именована је Комисија за оцену подобности теме и кандидата за израду докторске дисертације у саставу др Ђорђе Вељовић, доцент Технолошко-металуршког факултета Универзитета у Београду, др Весна Панић виши научни сарадник Иновационог центра Технолошко-металуршког факултета Универзитета у Београду, др Ђорђе Јанаћковић, редовни професор Технолошко-металуршког факултета Универзитета у Београду, Др Бојан Божић, виши научни сарадник Биолошког факултета Универзитета у Београду и Др Биљана Љујић, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу.
- 29.06.2021. На седници Наставно-научног већа Технолошко-металуршког факултета, Универзитета у Београду, одлуком бр. 35/154, усвојен је извештај Комисије за оцену

подобности теме и кандидата за израду докторске дисертације. За менторе су именовани др Ђорђе Вељовић, доцент Технолошко-металуршког факултета Универзитета у Београду и др Весна Панић виши научни сарадник Иновационог центра Технолошко-металуршког факултета Универзитета у Београду.

- 31.08.2021. Одлуком бр. 61206-3213/2-21, Веће научних области техничких наука Универзитета у Београду даје сагласност на предлог теме кандидата Вукашина Ђ. Угриновић под називом: „Композитни хидрогелови на бази интерпенетрирајућих мрежа винилних и природних полимера и наночестица калцијум-фосфата: синтеза, својства и примена у биомедицини“.
- 29.06.2023. Одлуком бр. 35/160, на седници Наставно-научног већа Технолошко-металуршког факултета Универзитета у Београду, именована је Комисија за оцену докторске дисертације Вукашина Ђ. Угриновића, мастер инжењера технологије, под насловом: „Композитни хидрогелови на бази интерпенетрирајућих мрежа винилних и природних полимера и наночестица калцијум-фосфата: синтеза, својства и примена у биомедицини“ у саставу др Ђорђе Јанаћковић, редовни професор Технолошко-металуршког факултета Универзитета у Београду, др Мелина Калагасидис Крушић, редовни професор Технолошко-металуршког факултета Универзитета у Београду, др Маја Марковић научни сарадник Иновационог центра Технолошко-металуршког факултета Универзитета у Београду, др Бојан Божић, виши научни сарадник Биолошког факултета Универзитета у Београду и др Биљана Љујић, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу.

1.2. Научна област дисертације

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. Ментори ове докторске дисертације су др Ђорђе Вељовић, ванредни професор Технолошко-металуршког факултета Универзитета у Београду и др Весна Панић, виши научни сарадник Иновационог центра Технолошко-металуршког факултета Универзитета у Београду, чија је компетенција за вођење докторске дисертације потврђена на основу искуства и објављених публикација из области којој дисертација припада.

1.3. Биографски подаци о аутору

Вукашин Угриновић, мастер инжењер технологије, рођен је 07.05.1992. године у Крагујевцу, где је завршио основну школу и Прву крагујевачку гимназију, природно математички смер. Основне академске студије на Технолошко – металуршком факултету Универзитета у Београду на студијском програму Инжењерство материјала, уписао је школске 2011/2012. године, а завршио у септембру 2015. године са просечном оценом 8,94. Завршни рад под називом „Утицај врсте гасне атмосфере при допирању титан(IV)-оксида на фотокаталитичку ефикасност под дејством видљиве светлости” одбранио је на Катедри за неорганску хемијску технологију са оценом 10. Мастер академске студије на Технолошко-

металуршком факултету Универзитета у Београду уписао је 2015/2016, а завршио 2017. године на студијском програму Инжењерство материјала са просечном оценом 9,38. Мастер рад под називом „Синтеза и дефинисање својстава биокompatibilних хидрогелова на бази калцијум-хидроксиапатита и поли(метакрилне киселине) за примену у инжењерству коштаног ткива“ одбранио је са оценом 10 и стекао звање Мастер инжењер технологије. Научно и стручно искуство стицао је током пракси на Универзитетима Ћулалонгхорн и Кинг Монгкут на Тајланду и раду у компанијама Роберт Бош и Велестрој.

Школске 2017/2018. године уписао је докторске студије на Технолошко-металуршком факултету Универзитета у Београду, на студијском програму Инжењерство материјала под менторством проф. др Ђорђа Вељовића и др Весне Панић. Испите на докторским студијама предвиђене планом и програмом наставе положио је са просечном оценом 9,92. У току докторских студија усавршио је рад на више инструмената за карактеризацију материјала, укључујући Скенирајућу електронску микроскопију (СЕМ), кидалицу, Диференцијалну скенирајућу калориметрију (ДСЦ), итд.

Активно се служи енглеским, руским и шпанским језиком. Члан је Српског хемијског друштва и Друштва за истраживање материјала Србије.

1.3.1 Стечено научно-истраживачко искуство

Научно-истраживачко искуство кандидат је стицао током студентских размена у оквиру ИАЕСТЕ програма на Катедри за полимере Петрохемијског факултета, Ћулалонгхорн универзитета и на Катедри за материјале Техничког факултета, Универзитета краља Монгкута у Краљевини Тајланд, где се бавио истраживањем композитних материјала на бази полиетилена, дрвног брашна и гуме, као и истраживањем зелених композита на бази природне гуме, природних влакана и талоба од кафе. Од марта 2017. године Вукашин Угриновић био је укључен и у експериментална истраживања под руководством др Ђорђа Вељовића и др Весне Панић из чега је проистекао рад у врхунском часопису националног значаја. Од септембра 2018. до краја 2019. године био је ангажован на пројекту Министарства просвете, науке и технолошког развоја Републике Србије „Синтеза, развој, технологија добијања и примена наноструктурних мултифункционалних материјала дефинисаних својстава“ бр. ИИИ45019. Од јануара 2020. године до данас ангажован је на пројектним задацима у оквиру институционалног финансирања истраживања од стране Министарства науке, технолошког развоја и иновација под бројевима 451-03-68/2020-14/200287, 451-03-9/2021-14/200287, 451-03-68/2022-14/200287 и 451-03-47/2023-01/200287.

2. ОПИС ДИСЕРТАЦИЈЕ

2.1. Садржај дисертације

Докторска дисертација Вукашина Ђ. Угриновића под називом „Композитни хидрогелови на бази интерпенетрирајућих мрежа винилних и природних полимера и наночестица калцијум-фосфата: синтеза, својства и примена у биомедицини“ написана је на 111 страна, у оквиру којих се налази 61 слика, 7 табела и 269 литературних навода.

Докторска дисертација садржи шест целина: Увод, Теоријски део, Експериментални део, Резултате и дискусију, Закључак и Литературу. Теоријски део, Експериментални део и Резултати и дискусија су подељени у четири поглавља. На почетку дисертације дат је Резиме на српском и енглеском језику. Уз текст дисертације приложена је и биографија аутора као и додаци прописани правилима Универзитета о подношењу докторских теза на одобравање. По форми и садржају, написана дисертација задовољава све стандарде Универзитета у Београду за докторску дисертацију.

2.2. Кратак приказ појединачних поглавља

У **Уводу** дисертације је дат приказ проблематике која је обрађена у дисертацији. Указано је на недостатак релевантних истраживања на тему интерпенетрирајућих хидрогелова на бази поли(метакрилне киселине) (ПМК) и природних полимера за примену у биомедицини. На крају овог поглавља описан је предмет истраживања ове докторске дисертације.

Теоријски део подељен је у четири поглавља. У оквиру **првог поглавља** дат је општи приказ синтезе и класификације хидрогелова са акцентом на хидрогелове осетљиве на промену рН вредности окружења и њихову примену. У оквиру рН-осетљивих хидрогелова, посебно су обрађени хидрогелови на бази ПМК као једног од основних конституената хидрогелова истраживаних у оквиру ове дисертације. У **другом поглављу** описан је основни концепт интерпенетрирајућих полимерних мрежа (ИПМ), као и хидрогелова синтетисаних на принципу ИПМ. У оквиру овог потпоглавља дат је приказ литературе са прегледом досадашњих истраживања у којима је акценат стављен на ИПМ хидрогелове на бази ПМК и природних полимера за примену у биомедицини, што је основни предмет истраживања ове дисертације. У **трећем поглављу** описани су материјали на бази калцијум-фосфата који се најчешће примењују у инжењерству коштаног ткива, као пуниоци за биокompatibilне материјале, или самостално у форми порозних носача. У **четвртном поглављу** описани су хидрогелови који се примењују у биомедицини. У оквиру четвртог поглавља постоје 3 потпоглавља: у првом је приказана структура хрскавице и основни захтеви за дизајн и успешну примену хидрогелова у инжењерству ткива хрскавице; у другом потпоглављу приказана је структура коштаног ткива, преглед материјала који се најчешће примењују за инжењерство коштаног ткива (ИКТ), својства потребна за ефикасну примену хидрогелова у ИКТ, као и преглед литературе до сада испитиваних хидрогелова за ИКТ; у трећем потпоглављу описани су хидрогелови за контролисано отпуштање лекова.

Експериментални део такође је подељен у четири поглавља. У **првом поглављу** наведене су коришћене хемикалије и њихове особине. У **другом поглављу** описан је поступак синтезе честица калцијум-фосфатне керамике која је коришћена као пунилац за композитне хидрогелове. Синтетисане су две врсте честица: контролисано-агломерисане нано-честице калцијум-хидроксиапатита (ХАП) добијене хидротермалним поступком и Mg-допирани честице двофазног калцијум-фосфата (БЦП) добијене комбинацијом хидротермалног поступка и калцинације. У оквиру **трећег поглавља** налази се шест потпоглавља у којима су описани поступци синтезе различитих хидрогелова. Уопштено, сви хидрогелови су синтетисани термички-индукованом полимеризацијом преко слободних радикала, а варијације су врста и концентрација природних полимера, концентрација ПМК, врста и концентрација умреживача, врста и садржај честица калцијум-фосфатне керамике. У **четвртном поглављу** описане су методе карактеризације добијених материјала. Честице

калцијум-фосфата испитане су помоћу скенирајуће електронске микроскопије (СЕМ) и рендгенске дифракционе анализе (РДА). Карактеризација хидрогелова изведена је применом следећих метода карактеризације: Инфрацрвена спектроскопија са Фуријеовом трансформацијом (ФТИР), диференцијално-скенирајућа калориметрија (ДСК), СЕМ и РДА. Поред тога, детаљно су описани поступци одређивања степена конверзије мономера, равнотежног садржаја воде, порозности, разградње у физиолошким условима, механичких својстава, способности памћења облика и праћења кинетике отпуштања активних супстанци. На крају поглавља описана је припрема ћелијских култура и микроба коришћених у експериментима одређивања биокомпатибилности и антимикробне активности.

Резултати и дискусија су подељени у четири поглавља. У **првом поглављу** испитани су ИПМ хидрогелови на бази ПМК и природних полимера: алгината, желатина и хитозана. Анализа равнотежног степена бубрења и механичких својстава добијених хидрогелова показала је да системи на бази ПМК и желатина (ПМКЖ) имају најбоља механичка својства, при чему је у мрежу ПМК могуће инкорпорирати значајно већу количину желатина него у случају алгината и хитозана. Добијени резултати су показали да је у свим случајевима могуће успешно синтетисати ИПМ хидрогелове на бази ПМК и природних полимера, али да ПМКЖ хидрогелови имају оптимална механичка својства. У оквиру **другог поглавља** постоје два потпоглавља: 1) Физички умрежени ПМКЖ хидрогелови и 2) ПМКЖ хидрогелови за инжењерство ткива. Анализом физичко-хемијских и механичких својстава физички умрежених ПМКЖ хидрогелова показано је да се са повећањем садржаја желатина у структури хидрогелова механичка својства, термичка стабилност и способност памћења облика побољшавају, док се степен конверзије, равнотежни садржај воде, транспарентност и способност самоисцељивости смањују. Поред тога, добијени ПМКЖ хидрогелови према вредностима притисне чврстоће се могу сврстати у ред изразито јаких хидрогелова са садржајем воде у структури већим од 50%. Утврђено је да је узрок одличних механичких својстава добијених хидрогелова стварање хидрофобно-стабилисаних водоничних веза унутар структуре, као последица хидрофобних интеракција између желатина и α -метил група на ПМК.

С обзиром да се синтетисани ПМКЖ хидрогелови одликују релативно малом порозношћу, што може бити ограничавајући фактор за примену у инжењерству ткива и биомедицини, у оквиру другог потпоглавља циљ је био добијање значајно порознијих хидрогелова на бази истих компоненти, погоднијих за примену у биомедицини. То је постигнуто додатком NaOH у прекурсорски раствор. Истовремено, да би се контролисао равнотежни степен бубрења и спречила пребрза разградња хидрогелова у физиолошким условима, коришћен је N,N' -метиленбисакриламид (МБА) за хемијско умрежавање ПМК компоненте ПМКЖ хидрогелова. На овај начин добијени су ПМКЖ хидрогелови чији је равнотежни садржај воде у опсегу 50-80%, порозност у опсегу 55-95%, а поре опсега величина 10-200 μm . Такође, повећање садржаја желатина, ПМК и умреживача довело је до побољшања механичких својстава достижући вредност притисне чврстоће од 16 МПа, што је у рангу изразито јаких хидрогелова са сличним садржајем воде објављених у литератури. С друге стране, повећање односа желатин/ПМК довело је до повећања биокомпатибилности и разградивости хидрогелова у физиолошким условима, а до смањења рН-осетљивости.

У **трећем поглављу** испитана је могућност коришћења поли(етилен гликол диакрилата) (ПЕГДА) као умреживача за ПМК хидрогелове, као и могућност јонског умрежавања ПМК хидрогелова. Повећање садржаја ПЕГДА у хидрогеловима довело је до повећања степена умрежења што је евидентирано смањењем степена бубрења, побољшањем

механичких својстава и повишењем температуре термичке деградације, при чему су хидрогелови задржали својство рН-осетљивости. *In vitro* тестови отпуштања лекова, показали су да су ПМК-ПЕГДА хидрогелови погодни за контролисано отпуштање оксапрозина у дебело црево. Осим умрежавања хемијским умреживачима на бази акрилата, показано је да се ПМК хидрогелови могу додатно умрежити и јонским везама помоћу вишевалентних катјона метала, при чему су кључни утицај на степен умрежавања имали наелектрисање и јонски радијус катјона. Осим што се увођењем јонских умрежења у структуру драстично побољшавају механичка својства хидрогелова, од великог је значаја што постоји могућност избора јона, па се структура хидрогелова може циљано умрежавати јонима који су од значаја за коначну примену.

У **четвртом поглављу** испитана је могућност инкорпорације биоактивних керамичких честица у полимерни матрикс, са циљем да се добију композитни хидрогелови погодни за инжењерство коштаног ткива. Синтетисани композитни хидрогелови су били високо порозни, при чему је порозност опадала са повећањем садржаја неорганске фазе. С повећањем садржаја неорганске фазе значајно су се побољшала и механичка својства што је указало на повећање степена умрежења услед физичких интеракција честица пуниоца са полимерном матрицом. Ова претпоставка је потврђена снимањем микроструктуре узорака помоћу СЕМ где су уочене честице ХАП и β -ТЦП чврсто уметнуте у матрицу и униформно распоређене по узорку. Поред тога, додатак ХАП имао је израженији утицај на побољшање механичких својстава у поређењу са БЦП, због веће специфичне површине честица што је омогућило већи степен интеракције са матрицом и према томе већи степен умрежења. Сви композитни хидрогелови показали су задовољавајућу биокомпатибилност (вијабилност L929 ћелија је била већа од 75% код свих узорака), при чему је при растућем садржају ХАП постојао тренд благог опадања вијабилности ћелија. Композитни хидрогелови су испитани и као носачи за контролисано отпуштање лекова. Показано је да је кинетика отпуштања зависна од врсте лека и садржаја неорганске фазе у композитима.

У поглављу **Закључак** приказани су најважнији закључци изведени на основу експерименталних резултата изложених у претходним поглављима.

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

3. ОЦЕНА ДИСЕРТАЦИЈЕ

3.1. Савременост и оригиналност

Хидрогелови за примену у различитим областима биомедицине представљају истраживачку област која се интензивно развија већ неколико деценија. Низ предности које ови системи нуде као и велике могућности за њихов развој, подешавање функционалности и својстава, разлог су за велико интересовање и научне и стручне заједнице. Системи који имају велики потенцијал за примену у биомедицини као тродимензионални носачи ћелија за замену ткива и контролисано отпуштање лекова су системи на бази тродимензионалних, хидрофилних, полимерних мрежа – хидрогелова. Ови материјали се одликују јединственим својствима попут способности бубрења у воденим растворима, високе порозности, биокомпатибилности, могућности ношења активних супстанци и њиховог контролисаног

отпуштања, способности да реагују на стимулансе из спољашње средине, итд. Хидрогелови на бази поли(метакрилне киселине) интензивно се испитују за примену у контролисаном отпуштању активних супстанци с обзиром да су рН-осетљиви, биокомпатибилни и садрже велики број јоногенних карбоксилних група које омогућавају лаку манипулацију својствима ПМК хидрогелова. Ова својства чине хидрогелове на бази ПМК веома интересантним за ширу примену у биомедицини у областима попут инжењерства различитих типова ткива. Међутим, хидрогелови добијени искључиво на бази ПМК не поседују биоактивна својства потребна за индуковање интеракције са природним ткивом и његове регенерације. Са друге стране, хидрогелови на бази природних полимера су веома атрактивни за примену у инжењерству ткива због биокомпатибилности, биоактивности и високе заступљености сировина које се добијају из зелених и обновљивих извора, али се одликују релативно slabим механичким својствима и непостојаношћу у физиолошким условима.

Докторска дисертација мастер инжењера технологије Вукашина Ђ. Угриновића има савремену тему истраживања која се односи на развој и истраживање хидрогелова на бази интерпенетрирајућих мрежа винилних (ПМК) и природних полимера (алгинат, желатин и хитозан) у којима су синергисана својства појединачних компоненти. С обзиром да су хидрогелови на бази ПМК и желатина показали најбоља својства у односу на друге испитиване комбинације, они су детаљно испитани у погледу физичко-хемијских, структурних, механичких и биолошких својстава. Поред тога, у структуру добијених хидрогелова додају се и честице калцијум-фосфатне керамике ради унапређења биоактивности и механичких својстава. У оквиру докторске дисертације предложени поступак измене у структури ПМК додатком желатина и честица калцијум-фосфата, омогућио је још један начин за ефикасну контролу својстава хидрогелова, као и проширење примене постојећих ПМК хидрогелова. Добијени материјали показали су велики потенцијал за даља испитивања и примену у биомедицини.

На основу опсежног прегледа литературе, може се закључити да су истраживања у оквиру ове докторске дисертације оригинална као и да се уклапају у светске трендове и указују на значај и актуелност проучавање проблематике.

3.2. Осврт на референтну и коришћену литературу

У докторској дисертацији цитирано је 268 литературних навода, од чега је највећи број навода објављен у претходних 5-10 година. Ово потврђује актуелност изучавање проблематике у свету. Литература обухвата објављене радове везане за: (а) структуру, својства и општу примену хидрогелова у науци и индустрији, са посебним освртом на рН-осетљиве и хидрогелове на бази поли(метакрилне киселине), (б) интерпенетрирајуће полимерне мреже (ИПМ) и хидрогелове на бази ИПМ, (в) хидрогелове на бази ИПМ поли(метакрилне киселине) и природних полимера за примену у биомедицини, (г) структуру, својства и примену калцијум-фосфатне керамике у биомедицини и (д) принципе примене хидрогелова у инжењерству ткива и контролисаном отпуштању лекова. Из списка коришћене литературе и радова које је кандидат објавио као део истраживања ове докторске дисертације може се закључити да кандидат прати актуелности у свету и познаје резултате објављене у областима које покрива ова докторска дисертација.

3.3. Опис и адекватност примењених научних метода

Калцијум-фосфатни пуниоци коришћени у овој докторској дисертацији добијени су хидротермалним поступком и накнадном калцинацијом. Хидрогелови су синтетисани термички-индукованом полимеризацијом преко слободних радикала. Честице калцијум-фосфата испитане су помоћу скенирајуће електронске микроскопије (СЕМ) и рендгенске дифракционе анализе (РДА). Карактеризација добијених хидрогелова изведена је коришћењем следећих метода: инфрацрвена спектроскопија са Фуријеовом трансформацијом (ФТИР), диференцијално-скенирајућа калориметрија, СЕМ и РДА. Поред тога, хидрогелови су испитани одређивањем степена конверзије мономера, равнотежног садржаја воде (гравиметријски) и порозности, праћењем разградње у физиолошким условима (гравиметријски), одређивањем механичких својстава (на кидалици) способности памћења облика, као и праћењем кинетике отпуштања активних супстанци. Такође, одређивање биокомпатибилности и антимикробне активности хидрогелова изведено је упоређивањем броја живих ћелија и микроба пре и након култивације у присуству хидрогелова или супернатаната хидрогелова.

3.4. Примењивост остварених резултата

Резултати приказани у оквиру ове докторске дисертације представљају искорак ка превазилажењу недостатака примене хидрогелова на бази поли(метакрилне киселине) у биомедицини. Успостављена је зависност између састава (врста и концентрација природних полимера, концентрација ПМК, врста и концентрација умреживача, врста и садржај честица калцијум-фосфатне керамике), структуре и својстава хидрогелова. Успостављена зависност састава и функционалности добијених хидрогелова даје могућност синтезе хидрогелова са тачно дефинисаним својствима за постизање жељених физичко-хемијских, механичких и структурних својстава. Утврђен је тип интеракција које се успостављају између компонената хидрогелова, као и између хидрогелова и активних супстанци. У случају отпуштања активних супстанци из добијених ПМК хидрогелова, као и композитних хидрогелова, утврђен је механизам ослобађања активних супстанци у *in vitro* условима, којима су симулирани физиолошки услови у зависности од потенцијалне примене. Резултати истраживања добијени у овој докторској дисертацији представљају добру основу за даља истраживања и примену синтетисаних хидрогелова у *in vivo* условима.

Резултати добијени у истраживањима у оквиру ове докторске дисертације верификовани су објављивањем радова у часописима међународног значаја, као и презентовањем добијених резултата на међународним и националним научним скуповима.

3.5. Оцена достигнутих способности кандидата за самостални научни рад

У свом досадашњем истраживачком раду кандидат Вукашин Ђ. Угриновић, мастер инжењер технологије, показао је стручност и самосталност у претраживању и коришћењу научне литературе, планирању и реализацији експеримената, обради и анализи добијених података, дискусији резултата и припреми публикација. Комисија је на основу досадашњег залагања и постигнутих резултата, као и на основу поднете докторске дисертације, утврдила да кандидат поседује све квалитете неопходне за самостални научно-истраживачки рад.

4. ОСТВАРЕНИ НАУЧНИ ДОПРИНОС

4.1. Приказ остварених научних доприноса

Научни доприноси резултата истраживања остварених у оквиру ове докторске дисертације, а у области хидрогелова на бази интерпенетрирајућих мрежа природних и винилних полимера, и композитних хидрогелова за примену у биомедицини, огледају се у следећем:

- Испитивање могућности добијања хидрогелова на бази интерпенетрирајућих полимерних мрежа коришћењем винилног мономера (метакрилна киселина) и природних полимера (алгинат, желатин и хитозан), поступком термички-индуковане полимеризације преко слободних радикала.
- Развој система унапређених физичко-хемијских, механичких и биолошких својстава на бази интерпенетрирајућих мрежа поли(метакрилне киселине) и желатина;
- Развој композита на бази синтетисаних хидрогелова са додатком калцијум-фосфатних пунилаца;
- Ближе разумевање интеракција које се успостављају између компоненти хидрогелова, као и интеракција које се успостављају између хидрогелова и инкапсулираних супстанци;
- Детаљна анализа утицаја промене удела компоненти хидрогелова на својства хидрогелова;
- Анализа утицаја поли(етилен гликол диакрилата) на могућност умрежавања хидрогелова поли(метакрилне киселине) и њихова својства;
- Анализа утицаја вишевалентних јона метала на могућност умрежавања хидрогелова поли(метакрилне киселине) и њихова својства;
- Могућност инкапсулације и контролисаног отпуштања активних супстанци у симулираним физиолошким условима;
- Анализа *in vitro* кинетике отпуштања активних супстанци применом математичких модела.
- Постављена је добра основа за истраживање примене ових материјала у *in vivo* условима.

4.2. Критичка анализа резултата истраживања

Резултати проистекли из ове докторске дисертације пружају значајне информације о синтези и својствима хидрогелова на бази интерпенетрирајућих мрежа (ИПМ) винилног полимера (поли(метакрилна киселина) (ПМК)) и природних полимера (алгинат, желатин и хитозан). Посебна пажња у оквиру дисертације посвећена је детаљнијој анализи утицаја параметара синтезе и састава прекурсорске смеше на својства ИПМ хидрогелова ПМК и желатина, који су показали најбоља механичка својства у односу на остале хидрогелове. Поред тога, испитана је и могућност добијања композитних хидрогелова на бази синтетисаних ИПМ хидрогелова и честица калцијум-фосфатне керамике. Утврђен је начин на који се мењају карактеристике хидрогелова са променом састава прекурсорске смеше

(врста и концентрација природних полимера, концентрација ПМК, додатак NaOH, врста и концентрација умреживача, врста и количина честица калцијум-фосфатне керамике) чиме је омогућено прецизно подешавање својстава хидрогелова и добијање материјала са оптималним својствима за намењену примену. Тиме је обезбеђена добра основа за истраживање примене ових материјала у *in vivo* условима.

4.3. Верификација научних доприноса

Кандидат Вукашин Ђ. Угриновић је резултате свог истраживања током израде ове дисертације потврдио објављивањем радова у часописима међународног значаја и саопштењима на научним скуповима међународног и националног значаја. Из ове докторске дисертације проистекли су следећи резултати: два рада објављена у истакнутим часописима међународног значаја (M22), једно саопштење са скупа међународног значаја штампано у целини (M33) и четири саопштења са скупа међународног значаја штампана у изводу (M34).

Радови у истакнутим међународним часописима M22:

1. **Ugrinovic V.**, Milutinovic M., Bozic B., Petrovic R., Janackovic D., Panic V., and Veljovic D. (2023). Poly (methacrylic acid)/gelatin interpenetrating network hydrogels reinforced by nano-structured hydroxyapatite particles—improved drug delivery systems. *International Journal of Polymeric Materials and Polymeric Biomaterials*, 1-15.
DOI: 10.1080/00914037.2022.2164281
IF(2021) = 3.221, ISSN 1563-535X
Цитати: 0
2. **Ugrinovic V.**, Panic V., Spasojevic P., Seslija S., Bozic B., Petrovic R., Janackovic D. and Veljovic D. (2022). Strong and tough, pH sensible, interpenetrating network hydrogels based on gelatin and poly (methacrylic acid). *Polymer Engineering & Science*, 62(3), 622-636.
DOI:10.1002/pen.25870
IF(2021) = 2.573, ISSN 1548-2634
Цитати: 8

Саопштења са међународних скупова штампана у целини M33:

1. **Ugrinović V.**, Panić V., Šešlija S., Spasojević P., Popović I., Janačković D. and Veljović D., “Swelling and bioactivity of poly (methacrylic acid)/ hydroxyapatite / bioactive glass composite hydrogels”, 6th International Conference on Electrical, Electronic and Computing Engineering - IcETRAN, pp. 671 - 675, 03 – 06 June 2019, Silver Lake, Serbia.

Саопштења са међународних скупова штампана у изводу М34:

1. **Ugrinovic V.**, Panic V., Milutinovic M., Bozic B., Petrovic R., Janackovic D. and Veljovic D. „Hydroxyapatite Reinforced Poly(methacrylic acid)/Gelatin Interpenetrating Network Hydrogels for Drug Delivery Applications”, SECOND INTERNATIONAL CONFERENCE ELMINA 2022, pp. 148-149, 22-26 August 2022, Belgrade, Serbia.
2. **Ugrinovic V.**, Petrovic R., Janackovic D., Panić V. and Veljovic D. „The development of composite hydrogels based on poly(methacrylic acid), natural polymers and nano-structured particles of calcium phosphate ceramics for biomedical applications“, The 1st Serbian Conference on Materials Application and Technology – SCOM, pp. O-5, 20-21 October 2022, Belgrade, Serbia.
3. **Ugrinović V.**, Spasojević P., Bozic B., Petrovic R., Janackovic D., Panić V. and Veljović D., „Synthesis and characterization of multicomponent hydrogels composed of gelatin-poly (methacrylicacid) double network and nano-particles of hydroxyapatite and β - tricalciumphosphate for bone tissue engineering applications and controlled delivery of oxaprozin drug”, 6th TERMIS World Congress, #749, 15-19 November 2021, Online
4. **Ugrinović V.**, Bozic B., Petrovic R., Janackovic D. and Veljović D., „ Poly (methacrylic acid)/gelatin/hydroxyapatite composite hydrogels for bone tissue engineering“, TWENTY-SECOND ANNUAL CONFERENCE YUCOMAT 2021, pp. 86, August 30- September 3, 2021, Herceg Novi, Montenegro

Оригиналност докторске дисертације је потврђена објављеним радовима у часописима међународног значаја и публиковањем резултата на међународним конференцијама, као и провером оригиналности применом програма iThenticate.

5. ЗАКЉУЧАК И ПРЕДЛОГ

На основу свега наведеног Комисија сматра да докторска дисертација кандидата **Вукашина Ђ. Угриновића**, мастер инжењера технологије, под насловом **„Композитни хидрогелови на бази интерпенетрирајућих мрежа винилних и природних полимера и наночестица калцијум-фосфата: синтеза, својства и примена у биомедицини“** представља значајан и оригиналан научни допринос у датој области, што је и потврђено објављивањем радова у часописима међународног значаја. Предмет и циљеви који су постављени су јасно наведени и у потпуности остварени. Комисија је мишљења да ова докторска дисертација испуњава све захтеване критеријуме као и да је кандидат током израде дисертације показао научно-истраживачку способност у свим фазама израде дисертације.

Имајући у виду квалитет, обим и научни допринос постигнутих и приказаних резултата, Комисија предлаже Наставно-научном већу Технолошко-металуршког факултета

Универзитета у Београду, да прихвати овај Реферат, пружи на увид јавности поднету докторску дисертацију под називом „**Композитни хидрогелови на бази интерпенетрирајућих мрежа винилних и природних полимера и наночестица калцијум-фосфата: синтеза, својства и примена у биомедицини**“ кандидата **Вукашина Ђ. Угриновића**, мастер инжењера технологије, у законом предвиђеном року, као и да Реферат упути Већу научних области техничких наука Универзитета у Београду и да након завршетка процедуре позове кандидата на усмену одбрану дисертације пред Комисијом у истом саставу.

У Београду, 20.07.2023. године

ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ:

др Ђорђе Јанаћковић, редовни професор
Универзитета у Београду, Технолошко-металуршки
факултет

др Мелина Калагасидис Крушић, редовни
професор Универзитета у Београду, Технолошко-
металуршки факултет

др Маја Марковић, научни сарадник Универзитета
у Београду, Иновациони центар Технолошко-
металуршког факултета

др Бојан Божић, виши научни сарадник
Универзитета у Београду, Биолошки факултет

др Биљана Љујић, ванредни професор
Универзитета у Крагујевцу, Факултет медицинских
наука

