

3
4
5
6 IZVEŠTAJ O OCENI ZAVRŠENE DOKTORSKE DISERTACIJE
7

8
9
10 I PODACI O KOMISIJI:

11 1. Datum i naziv organa koji je imenovao komisiju:

12 Dana 26. 9. 2018. godine, 188. sednica Nastavno-naučnog veća Fakulteta veterinarske
13 medicine, Univerziteta u Beogradu.

14 2. Sastav komisije sa naznakom imena i prezimena svakog člana, zvanja, naziva uže
15 naučne oblasti za koju je izabran u zvanje, godinom izbora u zvanje i naziv fakulteta,
16 ustanove u kojoj je član komisije zaposlen:

- 17
18 1. Danica Marković (1962), vanredni profesor, Histologija i embriologija, 2017, Fakultet
19 veterinarske medicine Univerziteta u Beogradu (mentor 1);
20
21 2. Vera Todorović (1954), redovni profesor, Histologija sa embriologijom, 2009,
22 Stomatološki fakultet Pančevo Univerziteta Privredna akademija, Novi Sad (mentor 2);
23
24 3. Vesna Mišković Stanković (1957), redovni profesor, Fizička hemija, 2002, Katedra za
25 fizičku hemiju i elektrohemiju, Tehnološko-metalurški fakultet (TMF) Univerziteta u
26 Beogradu.

27 II PODACI O KANDIDATU:

28 1. Ime, ime jednog roditelja, prezime:

29 Tijana, Milan, Lužajić Božinovski

30 2. Datum rođenja, opština, Republika:

31 8. 1. 1985. godine, Zvezdara, Beograd, Srbija

32 3. Datum odbrane, mesto i naziv magistarske teze*:

33 4. Naučna oblast iz koje je stečeno akademsko zvanje magistra nauka*:

34 III NASLOV DOKTORSKE DISERTACIJE:

35 „Ispitivanje biokompatibilnosti nanokompozitnih hidrogelova srebro/ polivinil-
36 alkohol/ grafen u potkožnom tkivu pacova, namenjenih biomedicinskoj primeni.”

37 IV PREGLED DOKTORSKE DISERTACIJE (navesti broja strana poglavlja, slika, šema,
38 grafikona i sl.):

39 Doktorska disertacija kandidata Tijane Lužajić Božinovski, dipl. veterinara, napisana je na
40 183 strane teksta otkucanog na računaru i sadrži sledeća poglavlja: Uvod (1 strana), Pregled
41 literature (35 strana), Cilj i zadaci istraživanja (1 strana), Materijal i metode istraživanja (25
42 strana), Rezultati istraživanja (84 strane), Diskusija (15 strana), Zaključci (2 strane), Literatura
43 (20 strana). Na početku se nalazi Zahvalnica, Kratak sadržaj na srpskom i engleskom jeziku
44 kao i Sadržaj doktorske disertacije, dok se na kraju nalaze Izjava o autorstvu, Izjava o
45 istovetnosti štampane i elektronske verzije rada, Izjava o korišćenju i Biografija kandidata, i te
46 strane nisu numerisane. Doktorska disertacija je dokumentovana sa 40 tabela, 14 grafikona i
47 121 slikom, od kojih je veliki broj slika kompozitan.

48 V VREDNOVANJE POJEDINIH DELOVA DOKTORSKE DISERTACIJE (dati kratak opis
49 svakog poglavlja disertacije: uvoda-do 250 reči, pregleda literature-do 500 reči, cilja i

1 **zadataka istraživanja-nije ograničeno, materijal i metoda – nije ograničeno, rezultata –**
2 **nije ograničeno, diskusije-do 100 reči, spiska referenci-navesti broj referenci u**
3 **doktorskoj disertaciji):**

4 U **Uvodu** istaknut je značaj primene hidrogelova kao obloga za rane i biomaterijala
5 namenjenih za implantaciju u meka tkiva. Polivinil-alkohol (PVA) je sintetički polimer koji se
6 često koristi u biomedicini zbog svoje netoksičnosti, rastvorljivosti, biokompatibilnosti,
7 elastičnosti i sposobnosti stvaranja reverzibilnih hidrogelova s visokom sposobnošću sorpcije.
8 U poslednjih nekoliko godina, istraživanja se takođe fokusiraju na ugradnju grafena (Gr) u
9 hidrogelove PVA kako bi se poboljšala njihova mehanička čvrstoća i trajnost. U inženjerstvu
10 tkiva i regenerativnoj medicini posebno je važno da implantati i zavoji sadrže antiinflamatornu
11 i antibakterijsku aktivnu komponentu kako bi zaštitili sterilnost rane ili sprečili infekciju u tkivu
12 koje okružuje implantat. Poznato je da nanočestice srebra (*eng.* silver nanoparticles, AgNPs)
13 poseduju odličnu antibakterijsku aktivnost, pa se zbog toga često koriste kao aktivna
14 komponenta biomaterijala na bazi hidrogela od PVA. Uvek je izazov u nauci o materijalima
15 sintetisati stabilne AgNPs u polimernim matricama, a postoji mnogo mogućih metoda sinteze,
16 kao što su hemijska redukcija, elektrohemijska redukcija ili gama zračenje.

17 Poglavlje **Pregled literature** sastoji se iz pet celina: 1. Polivinil-alkohol, 2. Grafen, 3.
18 Nanočestice srebra, 4. Hidrogelovi, 5. Biokompatibilnost materijala.

19 Prvi deo Pregleda literature sadrži literaturne podatke o **polivinil-alkoholu**. To je
20 sintetički hidrofилni linearni polimer, bezbojan i bez mirisa, rastvorljiv u vodi. Ima molekulsku
21 formulu $[CH_2CH(OH)]_n$. Sastoji se uglavnom od 1,3-diolnih veza $[-CH_2-CH(OH)-CH_2-CH$
22 $(OH)-]$, ali sadrži i nekoliko procenata 1,2-diola $[-CH_2-CH(OH)-CH(OH)-CH_2-]$, zavisno od
23 uslova polimerizacije vinil-estarskog prekursora. Broj monomera u PVA $[(C_2H_4O)_n]$ varira od
24 500 do 5000, pa i molarna masa može da varira od 20.000 do 200.000 Da. Polimeri PVA
25 mogu se kombinovati s drugim različitim polimerima (kopolimeri) ili drugim materijama u cilju
26 pripreme kompozitnih hidrogelova radi poboljšanja svojstava kao što su pH osjetljivost,
27 biokompatibilnost, profil oslobađanja aktivne supstance itd. To uključuje hidrogelove PVA u
28 kombinaciji s poliakrilnom kiselinom, natrijum-alginatom, rogačom, hidroksietil-skrobom,
29 želatinom, polietilen-glikolom, fibroinom svile, celulozom, celulozom i grafenom, hitozanom,
30 grafenom i hitozanom, nanohidroksiapatitom, hijaluronanom, titanijumskim vlaknima i slično.

31 Drugi deo Pregleda literature sadrži literaturne podatke o **grafenu**. Grafen čini
32 dvodimenzionalna ugljenična struktura debljine jednog atoma. Ima strukturu kristala koji je
33 veoma jak, 200 puta jači od čelika, a može se rastegnuti i do 20%. Grafen-oksид (GO)
34 karakteriše velika gustina karboksilnih kiselina, alkohola i funkcionalnih epoksidnih grupa.
35 Iako oksidacija u određenoj meri narušava elektronska i mehanička svojstva grafena, ona
36 utiče na bolju rastvorljivost u vodi i stvaranjem hemijskih veza omogućava modifikaciju
37 grafena. S obzirom da oksidacija poboljšava kompatibilnost grafena, zbog sloja vode koji je
38 povezan sa hidrofилnim funkcionalnim grupama, postoji generalno mišljenje da je grafen u tom,
39 oksidisanom, obliku najbolji za biomedicinsku primenu. Grafen-oksид se danas koristi u
40 medicini za pripremu kompozitnih biomaterijala, u fototermalnim terapijama, kao nosač za
41 lekove i supstrat za ćelijsku podlogu u tkivnom inženjerstvu.

42 Treći deo Pregleda literature sadrži literaturne podatke o **nanočesticama srebra**.
43 Antimikrobna svojstva AgNPs povezana su sa: 1) sposobnošću da snažno reaguju sa tiolnom
44 grupom jedinjenja koja se nalaze u respiratornim enzimima bakterijskih ćelija; 2)
45 nekuplovanjem oksidativne fosforilacije u bakterijskoj ćeliji; 3) indukcijom ćelijske smrti
46 bakterije putem indukcije oslobađanja slobodnih kiseoničnih radikala; 4) interference sa
47 respiratornim lancem na nivou citohroma-C, i komponentama transportnog sistema elektrona
48 u bakterijskoj ćeliji; 5) interakcijom sa sulfuronskim grupama u membranama bakterija čime
49 se oštećuje bakterijski omotač; 6) interakcijom sa fosfornim grupama u DNK čime se oštećuje
50 hromozomski materijal jedra. Kao rezultat toga, AgNPs su efikasna antiseptička sredstva za
51 kontrolu mikroorganizama širokog spektra i bakterija otpornih na antibiotike, pa se njihovom
52 upotrebom značajno smanjuje mogućnost bakterijske rezistencije na antibiotike. Dokazano je
53 i antifungicidno dejstvo AgNPs na neke vrste gljivica, kao i antivirusno dejstvo.

1 U četvrtom delu Pregleda literature izneti su literaturni podaci o **hidrogelovima** i posebno
2 je opisan PVA kao hidrogel. U tekstu je prikazana klasifikacija hidrogelova i sadašnja
3 upotreba polimernih hidrogelova kao obloga za rane.

4 U petom delu Pregleda literature, istaknut je značaj **biokompatibilnosti materijala**, kao
5 jednoj od ključnih karakteristika koja određuje definitivne smernice za primenu biomaterijala u
6 humanoj i veterinarskoj medicini. Pored generalnog prikaza testova koji se danas koriste za
7 procenu biokompatibilnosti i smernica za nove testove koji će biti neophodni u budućim
8 istraživanjima, prikazani su dosadašnji rezultati istraživanja koji se odnose na
9 biokompatibilnost svake od komponenti od kojih se sastoje novosintetisani hidrogelovi čija je
10 biokompatibilnost *in vivo* ispitivana u ovoj doktorskoj disertaciji – PVA, Gr i Ag.

11 U poglavlju **Cilj i zadaci istraživanja** kandidat ističe da je ova studija dizajnirana u cilju
12 da se ispita biokompatibilnost dva novosintetisana i prethodno *in vitro* okarakterisana
13 hidrogela na bazi sintetskog polimera polivinil-alkohola – Ag/PVA i Ag/PVA/Gr, koji su
14 namenjeni za izradu obloga za rane ili za implantate za meka tkiva. U tom cilju praćena je
15 reakcija mekog tkiva na duboko potkožno postavljene implantate od Ag/PVA i Ag/PVA/Gr i
16 poređena je sa reakcijom na komercijalnu oblogu za rane na bazi kalcijum-alginata
17 (*Suprasorb®*, *Lohmann & Rauscher GmbH & Co. KG, Neuwied, Germany*), koja je
18 implantirana na identičan način.

19 Za ostvarenje navedenog cilja postavljeni su sledeći zadaci istraživanja:

20 1) da se aplikacijom u potkožno tkivo pacova, procenom tkivnog iritacionog indeksa
21 (Irl) po međunarodnom standardu ISO 10993-6, utvrdi osnovna mera tkivnog odgovora na
22 implantirane hidrogelove;

23 2) da se odredi debljina vezivnotkivne kapsule koja okružuje implantate, s obzirom da
24 je ta mera u obrnutoj korelaciji sa stepenom biokompatibilnosti,

25 3) da se odredi brojnost inflamatornih ćelija u vezivnotkivnoj kapsuli, uključujući i
26 Langerhansove džinovske ćelije, kao i njihova eventualna migracija u implantirani materijal,
27 kao jedan od ključnih mehanizama biodegradacije materijala;

28 4) da se odredi brojnost makrofaga u vezivnotkivnoj kapsuli i perikapsularnom
29 vezivnom tkivu, s obzirom da je brojnost makrofaga (naročito M2) direktno povezana sa
30 nefibrotičnom integracijom implantiranih materijala i boljom biokompatibilnošću;

31 5) da se proceni ekspresija važnih komponenti ekstracelularnog matriksa (ECM),
32 kolagena tipa I, kolagena tipa III i laminina u koži u zoni implantacije i vezivnotkivnoj kapsuli
33 oko implantata, da bi se procenilo remodelovanje ECM, ali i kolageneza, s obzirom da je
34 gustina kolagena u kapsuli obrnuto proporcionalna biokompatibilnosti;

35 6) da se proceni brojnosti krvnih sudova mikrovaskularnog korita oko zone
36 implantacije, i tako dobije uvid u proces vaskulogeneze, koji je ključan za tkivnu regeneraciju i
37 "vaskularizovanu" tkivnu integraciju implantiranog biomaterijala;

38 7) da se odredi proliferacija i apoptoza keratinocita u epidermisu kože iznad
39 implantiranih hidrogelova, kao i proliferacija i apoptoza fibroblasta vezivnotkivne kapsule oko
40 implantiranih hidrogelova, da bi se procenilo da li su implantirani materijali eventualno narušili
41 odnos proliferacije i apoptoze ćelijskih entiteta kože i potkožnog tkiva odgovornih za procese
42 regeneracije i reparacije;

43 8) da se procene oblik i veličina implantiranih materijala *in vivo* u odnosu na izgled i
44 početnu veličinu pre implantacije, da bi se stekao uvid u eventualne promene materijala, koje
45 mogu nastati kao rezultat njihovog bubrenja ili degradacije;

46 9) da se uporede svi ispitivani parametri dobijeni *in vivo* između supkutano
47 aplikovanog Ag/PVA, Ag/PVA/Gr i komercijalnog Suprasorba.

48 Poglavlje **Materijal i metode istraživanja**, podeljeno je na 6 podpoglavlja u okviru kojih je
49 kandidat detaljno opisao: 1) elektrohemijsku sintezu hidrogelova Ag/PVA i Ag/PVA/Gr; 2)
50 eksperimentalne životinje i proceduru implantacije hidrogelova; 4) histološka ispitivanja; 5)
51 morfometrijska ispitivanja; 5) imunohistohemijska ispitivanja i 6) statističku obradu rezultata.

52 Što se tiče prvog dela Materijala i metoda istraživanja, istaknuto je da je **elektrohemijska**
53 **sinteza hidrogelova Ag/PVA i Ag/PVA/Gr** obavljena u skladu sa već objavljenom
54 procedurom. Vodeni rastvor PVA (10 mas. %) pripremljen je rastvaranjem praha PVA u
55 destilovanoj H₂O zagrejanoj na 90°C. Dodavanjem grafena uz energično mešanje

1 pripremljena je disperzija PVA/Gr kako bi se dobila konačna koncentracija od 10 mas. % PVA
2 i 0.01 mas. % Gr. Nakon hlađenja, rastvor PVA i koloidna disperzija PVA/Gr su podvrgnuti
3 sukcesivnom zamrzavanju i odmrzavanju u pet ciklusa. Svaki ciklus se sastojao od
4 zamrzavanja na temperaturu od -18°C tokom 16h i odmrzavanja na temperaturi od 4°C tokom
5 8h.

6 U drugom delu, koji se odnosi na **eksperimentalne životinje i proceduru implantacije**
7 hidrogelova, istaknuto je da je u eksperimentu bilo ukupno 16 pacova (soj Albino, rasa
8 Wistar), ženskog pola, starosti 3 meseca, težine 250-300 gr. Životinje su podeljene u IV
9 grupe, u zavisnosti od vremena žrtvovanja nakon implantacije (7, 15, 30. i 60. dana nakon
10 implantacije), a u svakoj grupi nalazilo se po 4 jedinke. Nanokompozitni hidrogelovi Ag/PVA i
11 Ag/PVA/Gr pripremljeni u vidu diskova prečnika 5 mm i debljine 0,2 mm, i kao i komercijalna
12 obloga za rane na bazi kalcijum-alginata, bili su implantirani u supkutano tkivo pacova u
13 leđnoj regiji. Skalpelom je napravljena mala incizija paralelna sa kičmenim stubom i načinjena
14 su četiri džepa promera 0,5 cm duboko u supkutisu (odnosno u vezivnom tkivu ispod kutanog
15 mišića) u koje su ubačeni odgovarajući implantati.

16 U trećem delu koji se odnosi na **histološka ispitivanja**, ukratko su opisani priprema
17 histoloških preparata i njihovo rutinsko bojenje hematoksilin-eozinom i Azan trihromskim
18 bojenjem, kao i način procene tkivnog iritacionog infeksa (Irl), u skladu sa međunarodnim
19 standardom ISO 10993-6: 2007. Primenjeni standard uključivao je testiranje i procenu lokalne
20 reakcije tkiva na mestu gde je implantiran ispitivani biomaterijal. Semikvantitativna procena
21 patohistoloških promena u koži kod pacova sa implantiranim hidrogelovima, na osnovu koje je
22 određivan Irl, obuhvatala je promenu epitela (od normalnog epitela, preko ćelijske
23 degeneracije, hiperplazije i fokalnih erozija, do generalizovanih erozija), procenu stepena
24 infiltracije leukocita, prisustvo vaskularne kongestije i edem. Takođe, registrovano je i
25 prisustvo ili odsustvo kapsule i njena relativna debljina.

26 Potom su, u červrtom delu, opisana **morfometrijska ispitivanja** koja su obuhvatila
27 merenje debljine vezivnotkivne kapsule i određivanje broja inflamatornih ćelija i
28 Langerhansovih džinovskih ćelija u periimplantnoj zoni. Sva merenja su vršena na
29 standardnom mikroskopu Olympus BX53 i obrađena softverom za morfometrijska merenja
30 CellSens Entry, (Olympus, Tokio, Japan). Histološki preparati su snimani digitalnim
31 fotoaparatom Olympus UC50.

32 Peti deo sadrži opis **imunohistohemijskih (IHH) ispitivanja**. Primenom IHH metode
33 bojenja ispitivana je ekspresija sledećih antigena (ćelijskih / tkivnih markera): alfa-glatko-
34 mišićnog aktina (α GMA), kolagena-1 (Kol 1) i Kol 3, laminina (Lam), Ki-67, jednolančane DNK
35 (*single strand DNA*, ssDNA) i CD 68. Vizuelizacija navedenih markera vršena je upotrebom
36 visokosenzitivne i specifične dvostepene indirektno imunohistohemijske tehnike u kojoj se
37 koristi dekstranski polimer za koji su direktno vezana sekundarna antitela u velikom broju i
38 koji je obeležen peroksidazom rena (*Thermo Scientific UltraVision LP Detection System/HRP*
39 *Polymer & DAB Plus Chromogen, TL-060-HD, Lab Vision, USA*). U okviru ovog dela opisani
40 su i načini semikvantitativne procene stepena vaskularizacije (na osnovu markiranja krvnih
41 sudova sa α GMA), ekspresije Lam i Kol 1 i 3 u koži i zoni oko implantata, kao i određivanje
42 vrednosti indeksa proliferacije (Ki67) i apoptoze (ssDNA). Broj makrofaga određen je u
43 vezivnotkivnoj kapsuli oko implantata i u supkutanom vezivnom tkivu koje neposredno
44 okružuje kapsulu i izražavan kao broj CD68+ ćelija na mm² površine posmatrane strukture.
45 Ćelije su brojane u pet reprezentativnih područja svakog uzorka. Merenje je vršeno
46 softverskim sistemom *Leica University Suite, version 4,3 (Leicas Microsystems, Germany)*, na
47 mikroskopu *Letz Labour Lux S Fluorescence Microscope (Ernst Leitz Wetzlar GMBH,*
48 *Germany)*. Histološki preparati su snimani digitalnim fotoaparatom *Leica DFC295 (Leica,*
49 *Germany)*.

50 U šestom delu poglavlja Materijal i metode istraživanja, opisane su **statističke**
51 **metode** koje su se koristile za obradu podataka. Od podataka prikupljenih eksperimentalnim
52 istraživanjem formirana je datoteka u statističkom programskom paketu SPSS 20 (*IBM corp.*)
53 uz pomoć kojeg su podaci i analizirani. Svi rezultati su izraženi kao srednja vrednost \pm SD.
54 Minimalni nivo statističke značajnosti je ustanovljen na nivou $p < 0,05$. Primenjene su metode
55 deskriptivne i analitičke statistike. Od deskriptivnih statističkih metoda korišćene su mere

1 centralne tendencije i mere varijabiliteta, a od analitičkih statističkih metoda korišćena je, u
2 okviru generalnog linearnog modela, analiza varijanse za ponovljena merenja. Rezultati su
3 prikazani tabelarno i grafički.

4 U poglavlju **Rezultati**, kandidat je vrlo pregledno, detaljno i dokumentovano prikazao
5 rezultate istraživanja, kroz sledeće celine: 1) histološka i morfometrijska ispitivanja
6 parametara za procenu tkivnog iritacionog indeksa; 2) imunohistohemijska ispitivanja; 3) oblik
7 i dimenzije materijala nakon implantacije.

8 Rezultati **histoloških i morfometrijskih ispitivanja** podeljeni su u nekoliko izdvojenih
9 delova, koji prikazuju numeričke vrednosti Irl i parametre na osnovu kojih su one izvedene,
10 kao i broj inflamatornih ćelija, debljinu vezivnotkivne kapsule, dubinu prodora inflamatornih
11 ćelija u implantat i broj Langerhansovih džinovskih ćelija u zoni oko implantata.

12 Statistička poređenja Irl između grupa životinja kojima su implantirani različiti hidrogelovi,
13 tokom vremenskih perioda praćenja nakon operacije, pokazala je da je svaki od implantiranih
14 hidrogelova imao najjači odgovor tkiva na biomaterijale („pik” odgovora) u određenom
15 vremenskom terminu nakon aplikacije, kao i svoj „dinamički obrazac” odgovora tkiva na
16 implantirani materijal. Najjači odgovor na aplikovane biomaterijale ili na lažni operativni zahvat
17 7. postoperativnog dana bio u slučaju aplikacije Ag/PVA, 15. dana u zoni lažne operacije, a
18 30. dana u supkutanoj zoni gde je aplikovan Ag/PVA/Gr. U poslednjem terminu posmatranja
19 (60. postoperativni dan), registrovano je statistički značajno smanjenje odgovora tkiva u svim
20 posmatranim grupama. Naime 60. postoperativnog dana registrovan je blag Irl tkiva kako u
21 grupama sa aplikovanim Ag/PVA, Ag/PVA/Gr i Suprasorbom, tako i u grupi životinja koja je
22 podvrgnuta lažnoj operaciji. U lažno operisanoj regiji na kraju perioda praćenja, 60.
23 postoperativnog dana, takođe je registrovano značajno smanjenje odgovora tkiva na incizionu
24 povredu, slično kao kod implantacije hidrogelova. Uzimajući u obzir numeričke vrednosti Irl
25 kao meru tkivnog odgovora, u smislu minimalnog (1–5), blagog (6–10), umerenog (11–15) ili
26 jakog (16–20), iz prikazanih rezultata vidi se da su svi materijali izazivali blagu iritaciju tkiva u
27 periodu između 7. i 30. dana posmatranja, izuzev Ag/PVA, koji je 7. dana nakon implantacije
28 doveo do umerene iritacije tkiva. Na kraju posmatranog perioda, 60. postoperativnog dana Irl
29 se značajno smanjivao, a njegova numerička vrednost je ukazivala na minimalnu iritaciju tkiva
30 kod implantacije sva tri hidrogela.

31 Aplikacija hidrogelova, bez obzira na vrstu hidrogela, je dovela do najveće
32 **leukocitne (Le) infiltracije periimplantne zone** neposredno nakon implantacije, 7.
33 postoperativnog dana, i linearno se smanjivala tokom čitavog vremena praćenja, sve do 60.
34 dana. To smanjenje bilo je statistički značajno između svih posmatranih perioda u slučaju
35 primene Ag/PVA i Ag/PVA/Gr. U slučaju aplikacije Suprasorba, do statistički značajnog
36 smanjenja broja Le došlo je nakon 30. i 60. postoperativnog dana. U prvom terminu praćenja,
37 7. postoperativnog dana, najveći broj Le zabeležen je u zoni lažne operacije, dok je u
38 periimplantnoj zoni oko Ag/PVA i Ag/PVA/Gr taj broj sličan i nešto manji u odnosu na lažno
39 operisanu zonu. Međutim, tokom daljeg perioda praćenja, kod implantacije Ag/PVA i
40 Ag/PVA/Gr i pored linearnog smanjenja broja Le sve do kraja eksperimenta, to smanjenje bilo
41 je statistički značajno veće 30. i 60. postoperativnog dana u grupi životinja kojoj je implantiran
42 Ag/PVA u odnosu na aplikaciju Ag/PVA/Gr. U slučaju implantacije Suprasorba, broj Le je u
43 svim ispitivanim terminima nakon implantacije ovog komercijalnog hidrogela bio manji, kako u
44 poređenju sa implantacijom drugih hidrogelova (Ag/PVA i Ag/PVA/Gr), tako i u poređenju sa
45 zonom lažne operacije. Na kraju posmatranog perioda, 60. dana nakon implantacije,
46 najmanja gustina leukocitne infiltracije u periimplantnoj zoni bila je kod aplikacije Suprasorba,
47 zatim kod aplikacije Ag/PVA i na kraju kod aplikacije Ag/PVA/Gr.

48 Rezultati dinamične promene **debljine vezivnotkivne kapsule** tokom vremena u
49 zavisnosti od vrste potkožno implantiranog hidrogela, pokazali su da se debljina kapsule
50 linearno povećavala od 7. do 30. postoperativnog dana kod svih aplikovanih hidrogelova i da
51 se potom značajno smanjivala 60. postoperativnog dana. Povećanje debljine kapsule između
52 7. i 30. postoperativnog dana u slučaju svih primenjenih hidrogelova bilo je visoko statistički
53 značajno, kao i njeno smanjenje između 30. i 60. postoperativnog dana. Takođe, u slučaju
54 svih aplikovanih hidrogelova, kapsula je bila statistički značajno tanja 60. dana praćenja u
55 odnosu na vrednosti registrovane 7. dana. Kapsula koja se formirala oko implantata od

1 Ag/PVA/Gr bila je najdeblja u svim ispitivanim postoperativnim terminima i bila je statistički
2 značajno deblja nego kapsula formirana oko hidrogela od Ag/PVA 7, 30. i 60. dana nakon
3 implantacije. Debljina kapsule formirane oko implantiranog Suprasorba 60. postoperativnog
4 dana smanjila se na vrednost ispod vrednosti debljine kapsule kod aplikovanih hidrogelova od
5 Ag/PVA i Ag/PVA/Gr, i ta razlika bila je statistički visoko značajna. Takođe, 60.
6 postoperativnog dana, deblja vezivnotkivna kapsula zadržala se oko implantiranog
7 Ag/PVA/Gr u poređenju sa implantiranim Ag/PVA i ta razlika bila je statistički značajna.

8 Poredeći **dubinu infiltracije Le** u Ag/PVA i Ag/PVA/Gr, može da se zaključi da su u
9 oba hidrogela Le prodrli najdublje 7. postoperativnog dana i u tom terminu vrednost
10 posmatranog parametra bila je skoro identična. Međutim, prateći dalji pad vrednosti dubine
11 prodora Le, sve do 60. postoperativnog dana, zapaža se da je on bio veći kod Ag/PVA i da je
12 ta razlika u odnosu na Ag/PVA/Gr bila statistički visoko značajna u svakom od termina
13 posmatranja. Što se tiče aplikacije komercijalnog hidrogela Suprasorba, 7. i 60. postopera-
14 tivnog dana u ovom hidrogelu nije zabeleženo prisustvo leukocita. Međutim, dubina ulaska Le
15 u Suprasorb 15. dana posmatranja bila je statistički značajno veća od vrednosti zabeležene
16 u tom terminu za Ag/PVA i Ag/PVA/Gr. U 30. postoperativnom danu dubina ulaska Le u
17 Suprasorb nalazila se između vrednosti za taj parametar koje su dobijene kod aplikacije
18 Ag/PVA i Ag/PVA/Gr. Na kraju perioda posmatranja, Le su zapaženi i dalje sa malom
19 dubinom infiltracije samo u slučaju aplikovanog Ag/PVA/Gr.

20 Što se tiče broja **Langerhansovih džinovskih ćelija** lokalizovanih oko implantata,
21 rezultati su pokazali da je broj ovih ćelija bio najveći 7. postoperativnog dana u slučaju
22 aplikacije hidrogela Ag/PVA i Suprasorba, a da se potom linearno smanjivao sve do 60.
23 postoperativnog dana. Za razliku od toga, u slučaju implantacije Ag/PVA/Gr, broj džinovskih
24 ćelija se linearno povećavao sve do 30. postoperativnog dana, da bi 60. postoperativnog
25 dana bio znatno smanjen. Međutim, broj džinovskih ćelija oko implantata Ag/PVA/Gr na kraju
26 perioda praćenja, 60. postoperativnog dana, bio je značajno veći u odnosu na isti broj kod
27 implantacije Ag/PVA i Suprasorba. Takođe, u odnosu na Suprasorb, broj džinovskih ćelija na
28 kraju perioda praćenja bio je veći i u slučaju implantiranog Ag/PVA.

29 Rezultati **imunohistohemijskih istraživanja**, izneti su kroz nekoliko celina. U tim
30 celinama prikazani su u koži, tj. periimplantnoj supkutanoj zoni: ekspresija glatkomišičnog
31 aktina u krvnim sudovima, ekspresija laminina, ekspresija kolagena tipa 1 i 3, kao i brojnost
32 CD68+ makrofaga. Takođe, o okviru ovog podpoglavlja dati su i rezultati broja keratinocita i
33 fibroblasta u proliferaciji i apoptozi u epidermisu kože iznad zone implantacije, i
34 periimplantnom vezivnom tkivu.

35 U slučaju implantacije Ag/PVA i Ag/PVA/Gr, **stepen vaskularizacije vezivnotkivne**
36 **kapsule i vezivnog tkiva koje je neposredno okružuje** bio je visok, u svim periodima
37 posmatranja (7, 15, 30. i 60. postoperativnog dana). Krvni sudovi kod ovih eksperimentalnih
38 grupa zauzimali su 30% do 50% površine vezivnotkivne kapsule i 10% do 30% površine
39 vezivnog tkiva lokalizovanog neposredno oko kapsule, u svim periodima posmatranja. U
40 slučaju implantacije Suprasorba, u 15, 30. i 60. postoperativnom danu kapsula je bila manje
41 vaskularizovana u odnosu na 7. dan i krvni sudovi zauzimali su od 10% do 30% površine
42 kapsule, što je manje u odnosu na stepen vaskularizacije kapsule koja okružuje implantate od
43 Ag/PVA i Ag/PVA/Gr. Što se tiče stepena vaskularizacije perikapsularne vezivnotkivne zone u
44 slučaju implantacije Suprasorba, on je bio sličan vrednostima dobijenim kod aplikacije
45 Ag/PVA i Ag/PVA/Gr.

46 **Ekspresija laminina** u koži u zoni implantacije hidrogelova, bila je vrlo slična
47 ekspresiji u intaktnoj koži udaljenoj od zone implantacije, u slučaju supkutane implantacije
48 Ag/PVA i Ag/PVA/Gr, 7. i 15. postoperativnog dana. Nakon toga stepen ekspresije je opao i
49 bio je identičan u 30. i 60. postoperativnom danu za oba hidrogela, ali je ta ekspresija bila
50 veća u odnosu na uzorke intaktne kontrolne kože udaljene od mesta implantacije za oko 40%.
51 Međutim, obrazac ekspresije Lam u različitim terminima postoperativnog praćenja u slučaju
52 supkutano implantiranog Suprasorba, unekoliko se razlikovao od prikazanog obrasca
53 prisutnog kod implantacije Ag/PVA i Ag/PVA/Gr. Stepene ekspresije Lam u 15, 30. i 60.
54 postoperativnom danu bio je daleko veći u odnosu na 7. postoperativni dan, kao i u odnosu
55 na ekspresiju u uzorcima intaktne kože udaljene od mesta implantacije. Što se tiče ekspresije

1 Lam u vezivnotkivnoj kapsuli koja okružuje implantate, kao i u supkutanom periimplantnom
2 vezivnom tkivu spolja od kapsule, ona je bila umerena u obe zone kod implantacije Ag/PVA i
3 Ag/PVA/Gr u 7. i 15. danu nakon operacije, tj. slaba u 30. i 60. postoperativnom danu. Za
4 razliku od toga ekspresija Lam u kapsuli i perikapsularnom vezivnom tkivu u slučaju
5 supkutane aplikacije Suprasorba bila je znatno veća u odnosu na istu kod aplikacije Ag/PVA i
6 Ag/PVA/Gr u 15, 30. i 60. postoperativnom danu. Laminin se najjače ekspresirao u
7 navedenim histološkim zonama 15. i 30. dana nakon aplikacije Suprasorba.

8 **Kolagen 1** se u intaktnoj koži i u koži kod aplikacije sva tri hidrogela ekspresira u
9 vezivnom tkivu dermisa, hipodermisa i kutanog mišića, sa najvećom ekspresijom u dermisu, i
10 takav obrazac ekspresije ostaje nepromenjen tokom čitavog perioda praćenja. Kapsula oko
11 implantata i perikapsularno supkutano vezivno tkivo koje se neposredno graniči sa kapsulom,
12 imali su umerenu ekspresiju Kol 1 u 15, 30. i 60. danu nakon implantacije Ag/PVA i
13 Ag/PVA/Gr, dok je ekspresija ovog kolagena u navedenim terminima, u istim zonama, bila
14 slabija prilikom aplikacije Suprasorba. Obrazac ekspresije **kolagena 3** bio je identičan
15 obrascu ekspresije Kol 1 u svim postoperativnim terminima nakon aplikacije različitih
16 hidrogelova. Prilikom aplikacije sva tri hidrogela u kapsuli je registrovana blaga ekspresija Kol
17 3, a u perikapsularnom vezivnom tkivu umerena ekspresija u 15, 30. i 60. postoperativnom
18 danu. Ekspresija je bila pojačana u kapsuli kod aplikacije Ag/PVA/Gr 7. postoperativnog dana
19 u odnosu na ekspresiju kod aplikacije Ag/PVA i Suprasorba.

20 **Brojnost makrofaga** u svim posmatranim terminima u vezivnotkivnoj kapsuli i
21 perikapsularnom vezivnom tkivu, bila je generalno najveća u slučaju supkutane aplikacije
22 Suprasorba, u odnosu na aplikovane Ag/PVA i Ag/PVA/Gr. Takođe, kod svih aplikovanih
23 hidrogelova kapsula je bila gušće infiltrovana makrofagima u odnosu na perikapsularnu zonu.
24 Brojnost makrofaga u kapsuli i perikapsularnoj zoni blago se smanjivala tokom perioda
25 praćenja kod supkutane aplikacije Suprasorba. U slučaju aplikacije Ag/PVA, inicijalno manja
26 gustina infiltracije makrofaga vezivnotkivne kapsule 7. i 15. postoperativnog dana, porasla je
27 tako, da su makrofagi 30. postoperativnog dana na sličan način infiltrovali kapsulu kao kod
28 aplikacije Suprasorba. Međutim, takav trend nije se zadržao i u 60. postoperativnom danu, s
29 obzirom da je gustina infiltracije kapsule makrofagima oko Ag/PVA bila značajno manja od
30 iste kod aplikacije Suprasorba. Iako je kod implantacije Ag/PVA/Gr gustina infiltracije
31 makrofagima vezivnotkivne kapsule bila značajno manja u odnosu na infiltraciju kod aplikacije
32 Suprasorba u 7, 15. i 30. postoperativnom danu, ista se na kraju perioda posmatranja nije
33 razlikovala od gustine infiltracije kapsule koja je okruživala Suprasorb. Slični rezultati dobijeni
34 su i u pogledu infiltracije perikapsularnog vezivnog tkiva prilikom aplikacije sva tri hidrogela,
35 tokom perioda postoperativnog praćenja.

36 **Indeks proliferacije keratinocita bazalnog sloja epidermisa** u koži iznad zone
37 implantacije, izražen kao broj Ki67+ keratinocita na 100 bazalnih ćelija epidermisa, pokazao
38 je da je taj indeks bio najveći 7. dana praćenja, u slučaju aplikacije sva tri hidrogela. Rezultati
39 kretanja proliferativnog indeksa keratinocita u različitim postoperativnim periodima, pokazali
40 su da je u slučaju aplikacije Ag/PVA i Ag/PVA/Gr došlo do značajnog smanjenja indeksa
41 proliferacije 30. i 60. postoperativnog dana, u odnosu na veoma slične visoke vrednosti
42 zabeležene u 7. i 15. danu. U slučaju implantacije Suprasorba, početne visoke vrednosti
43 indeksa proliferacije keratinocita epidermisa, smanjile su se na slične vrednosti 15. i 30.
44 postoperativnog dana, a potom je proliferacija ponovo bila stimulisana u 60. postoperativnom
45 danu. Kada se materijali uporede međusobno u različitim periodima posmatranja, zapaža se
46 da je u 15. i 30. postoperativnom danu veći proliferativni indeks bio kod aplikacije Ag/PVA u
47 odnosu na aplikaciju Ag/PVA/Gr, ali su vrednosti bile međusobno vrlo slične u 7. i 60.
48 postoperativnom danu između ovih hidrogelova. Takođe, u poslednjem terminu posmatranja,
49 indeks proliferacije keratinocita kod ova dva hidrogela bio je značajno manji od indeksa
50 proliferacije koji je izmeren u slučaju aplikacije Suprasorba.

51 **Proliferacija fibroblasta**, izražena kao broj Ki67+ ćelija na mm² površine
52 vezivnotkivne kapsule i perikapsularne zone zapažena je u slučaju aplikacije sva tri hidrogela
53 u 7, 15 i 30. postoperativnom danu, dok u 60. danu nakon aplikacije hidrogelova nisu
54 registrovani fibroblasti u proliferaciji, tj. njihov broj bio je zanemarljiv. Broj fibroblasta u
55 proliferaciji bio je najveći u 15. i 30. postoperativnom danu u slučaju aplikacije Ag/PVA i
56 Suprasorba, tj. u 15. postoperativnom danu u slučaju aplikacije Ag/PVA/Gr.

1 **Apoptoza keratinocita u epidermisu kože iznad implantacione zone**, bila je
2 najveća 7. dana praćenja, u slučaju aplikacije sva tri hidrogela. U slučaju implantacije Ag/PVA
3 i Ag/PVA/Gr došlo je do značajnog smanjenja apoptoze keratinocita 30. i 60. postoperativnog
4 dana. U slučaju aplikacije Suprasorba, najviše apoptotskih ćelija registrovano je u 7. i 60.
5 danu nakon operacije. U 15. i 30. postoperativnom danu registrovan je veći broj keratinocita u
6 apoptozi kod aplikacije Ag/PVA u odnosu na aplikaciju Ag/PVA/Gr. Takođe, u poslednjem
7 terminu posmatranja, broj keratinocita u apoptozi kod ova dva hidrogela bio je značajno manji
8 od indeksa apoptoze koji je izmeren u slučaju aplikacije Suprasorba.

9 **Apoptoza fibroblasta** u kapsuli i perikapsularnom vezivnom tkivu, izračunata kao
10 broj ssDNA+ ćelija na mm² površine, bila je veoma slična trendu zapaženom u pogledu
11 proliferacije fibroblasta, kako u pogledu vremena posmatranja, tako i u pogledu aplikovanih
12 hidrogelova. Ona je bila najveća u 15. i 30. postoperativnom danu u slučaju aplikacije Ag/PVA
13 i Suprasorba, tj. u 15. postoperativnom danu u slučaju aplikacije Ag/PVA/Gr. Na kraju perioda
14 posmatranja broj apoptotskih fibroblasta bio je zanemarljiv, ali se kod aplikovanog
15 Suprasorba zapažala izrazita apoptoza makrofaga.

16 Rezultati praćenja **promene oblika i veličine implantiranih** hidrogelova pokazali su
17 određeni stepen deformacije Ag/PVA i Ag/PVA/Gr u supkutanom vezivnom tkivu, ali su
18 njihove dimenzije bile nepromenjene u svim terminima posmatranja.

19 U poglavlju **Diskusija**, kandidat je kritički razmotrio i tumačio dobijene rezultate. S
20 obzirom da je predmet istraživanja *in vivo* ispitivanje biokompatibilnosti novosintetisanih
21 hidrogelova Ag/PVA i Ag/PVA/Gr, i da je u literaturi dostupno samo nekoliko radova o
22 biokompatibilnosti Ag/PVA, ali ne i o biokompatibilnosti Ag/PVA/Gr, kandidat je samo deo
23 svojih radova mogao da poredi sa rezultatima drugih autora. Međutim, kandidat je uspeo da
24 poveže sve rezultate sa dostupnim literaturnim podacima, naglašavajući i diskutujući posebno
25 rezultate dobijene kod implantacije Ag/PVA/Gr.

26 U poglavlju **Literatura** dat je spisak od 228 referenci koje su citirane u doktorskoj
27 disertaciji.

28 VI ZAKLJUČCI ISTRAŽIVANJA (navesti zaključke koji su prikazani u doktorskoj 29 disertaciji):

30 1. Numerička vrednost indeksa tkivne iritacije na kraju posmatranog perioda, 60. dana
31 nakon supkutano aplikovanih novosintetisanih hidrogelova Ag/PVA i Ag/PVA/Gr, pokazala je
32 da ovi hidrogelovi uzrokuju minimalnu iritaciju tkiva (indeks iritacije do 5).

33 2. Debljina kapsula oko implantiranih Ag/PVA i Ag/PVA/Gr 60. postoperativnog dana
34 iznosila je oko 20 µm (Ag/PVA), tj. oko 40 µm (Ag/PVA/Gr), što prema literaturnim podacima
35 odgovara debljini kapsule koja se stvara oko drugih dokazano biokompatibilnih materijala
36 nakon 30. dana od implantacije (debljina kapsule 50 µm – 200 µm).

37 3. Makrofagi su bili prisutni u značajnom broju u kapsularnoj i perikapsularnoj zoni kod
38 oba implantirana hidrogela u svim periodima posmatranja, a najviše u početnoj fazi
39 regeneracije i reparacije (7. dana nakon implantacije hidrogelova) što, po literaturnim
40 podacima direktno i pozitivno korelira sa stepenom biokompatibilnosti.

41 4. Prilikom aplikacije Ag/PVA i Ag/PVA/Gr na kraju perioda praćenja u kapsuli je
42 registrovana blaga ekspresija kolagena tipa 3 i kolagena tipa 1, kao i značajna gustina krvnih
43 sudova, što ukazuje na to da su aplikovani hidrogelovi doveli do malog stepena fibroze i
44 značajne vaskularizacije periimplantne zone. Ti podaci idu u prilog biokompatibilnosti, s
45 obzirom da je stepen biokompatibilnosti obrnuto proporcionalan gustini kolagena u
46 vezivnotkivnoj kapsuli, a direktno proporcionalan angiogenezi.

47 5. Obrazac ekspresije laminina u koži i zoni implantacije kod aplikacije Ag/PVA i
48 Ag/PVA/Gr, pokazuje da ovaj važan protein velike molekulske mase uzima učešće u
49 remodelovanju ECM kože i supkutanog vezivnog tkiva prilikom regeneracije tkiva nakon
50 implantacije Ag/PVA i Ag/PVA/Gr.

51 6. Rezultati koji govore o indeksu proliferacije keratinocita u koži iznad implantirane zone i
52 fibroblasta u zoni implantacije, kao i rezultati koji pokazuju apoptozu navedenih ćelijskih
53 entiteta u istim zonama, pokazali su da ovi procesi uzimaju učešće u regeneraciji i reparaciji

1 tkiva i da stoje u međusobnoj ravnoteži, što doprinosi uspešnosti oporavka tkiva nakon
2 aplikovanih Ag/PVA i Ag/PVA/Gr.

3 6. Prisustvo Langerhansovih džinovskih ćelija oko obe vrste implantata, kao i određeni
4 prodor makrofaga u implantate, ukazuju na učešće procesa frustrirane fagocitoze i fagocitoze
5 u uspostavljanju adekvatnog imunološkog odgovora u tkivu na implantirane Ag/PVA i
6 Ag/PVA/Gr.

7 7. Hidrogelovi aplikovani *in vivo* nisu se značajno menjali u veličini nakon 60. dana
8 boravka u supkutano tkivu pacova.

9 8. Na osnovu relativno dugog praćenja životinja sa supkutano implantiranim Ag/PVA i
10 Ag/PVA/Gr, i rezultata koji pokazuju da su ova dva hidrogela bila *in situ* relativno
11 nepromenjene veličine, a da se oko implantata u vezivnom tkivu zadržao mali stepen
12 inflamatorne reakcije, može da se izvede zaključaj o biotolerantnosti organizma na ove
13 hidrogelove.

14 9. Kao globalni zaključak o biokompatibilnosti kod *in vivo* aplikovanih Ag/PVA i
15 Ag/PVA/Gr u supkutano tkivo pacova, na osnovu svih dobijenih parametara možemo da
16 zaključimo da su oba materijala biokompatibilna, jer lokalno pokreću i vode biološke procese
17 koji kao krajnji cilj imaju zarastanje rane, rekonstrukciju tkiva i integraciju materijala. Oba
18 implantirana hidrogela dovode do stvaranja tanke kapsule sa malom količinom kolagena,
19 indukuju stvaranje dobro vaskularizovane vezivnotkivne kapsule i perikapsularnog
20 supkutano vezivnog tkiva i stimulišu invaziju makrofaga, koji verovatno pozitivno regulišu
21 procese regeneracije bez prateće fibroze.

22 10. Razlike u ispitivanim parametrima između aplikovanih Ag/PVA i Ag/PVA/Gr, ukazuju
23 da se u slučaju aplikacije Ag/PVA/Gr stvara deblja kapsula, nesto jače infiltrirana
24 inflamatornim ćelijama i sa većim brojem Langerhansovih džinovskih ćelija, ali istovremeno i
25 sa većim brojem makrofaga koji su se registrovali u implantatu i nakon 60. dana od aplikacije
26 ovog hidrogela. To ukazuje da dodavanje grafena u Ag/PVA može da na specifični način
27 modulira različite biološke odgovore tkiva u toku procesa zarastanja rane, regeneracije i
28 integracije.

29 VII OCENA NAČINA PRIKAZA I TUMAČENJA REZULTATA ISTRAŽIVANJA (navesti da li 30 su dobijeni rezultati u skladu sa postavnjenim ciljem i zadacima istraživanja, kao i da li 31 zaključci proizilaze iz dobijenih rezultata):

32 Komisija smatra da su dobijeni rezultati ispitivanja prikazani u ovoj doktorskoj
33 disertaciji u skladu sa postavljenim ciljevima i zadacima istraživanja i da zaključci proizilaze iz
34 dobijenih rezultata.

35 VIII KONAČNA OCENA DOKTORSKE DISERTACIJE:

36 1. Da li je disertacija napisana u skladu sa obrazloženjem navedenim u prijavi teme?

37 Doktorska disertacija kandidata Tijane Lužajić Božinovski napisana je u skladu sa
38 obrazloženjem navedenim u prijavi teme.

39 2. Da li disertacija sadrži sve elemente propisane za završenu doktorsku disertaciju?

40 Doktorska disertacija kandidata Tijane Lužajić Božinovski sadrži sve elemente
41 propisane za završenu doktorsku disertaciju.

42 3. Po čemu je disertacija originalan doprinos nauci?

43 Istraživanjima obuhvaćenim u ovoj doktorskoj disertaciji prvi put je ispitivana, na
44 kompleksan način, biokompatibilnost novosintetisanih hidrogelova Ag/PVA i Ag/PVA/Gr,
45 namenjenih medicinskoj primeni kao obloga za rane ili implantata za meka tkiva. Procenjen je
46 tkivni iritacioni indeks (u skladu sa međunarodnim standardom ISO 10993-6: 2007), koji je do
47 sada važio kao jedan od glavnih *in vitro* testova za procenu biokompatibilnosti, tj. procenu
48 tkivnog odgovora na implantirani biomaterijal. Međutim, uvažavajući nove zahteve za
49 preciznom kvantitativnom evaluacijom biokompatibilnosti, u ovoj doktorskoj disertaciji su
50 određivani i gustina krvnih sudova, debljina kapsule, gustina kolagena u kapsuli, broj
51 makrofaga u periimplantnoj zoni i broj inflamatornih i džinovskih ćelija, s obzirom da se, na
52 osnovu mišljenja relevantnih istraživača u ovoj oblasti, smatra da će se na osnovu ovih
53 parametara u neposrednoj budućnosti određivati na precizan način stepen biokompatibilnosti

1 (tzv. *Biocompatibility number*) *in vivo* svakog od materijala namenjenih medicinskoj primeni.
2 Dodatno su ispitivani i procesi proliferacije i apoptoze, kao i učešće laminina u remodelovanju
3 ECM.

4 **IX SPISAK NAUČNIH RADOVA SADRŽINSKI POVEZANIH SA DOKTORSKOM**
5 **DISERTACIJOM U KOJIMA JE DOKTORAND PRVI AUTOR ODNOSNO AUTOR SA**
6 **NAJVEĆIM DOPRINOSOM (napisati imena svih autora, godinu objavljivanja, naslov**
7 **rada, naziv časopisa, impakt faktor i klasifikaciju prema Pravilniku o postupku, načinu**
8 **vrednovanja, i kvantitativnom iskazivanju naučnoistraživačkih rezultata istraživača):**

9 Tijana Lužajić Božinovski, Danica Marković, Vera Todorović, Bogomir Bolka Prokić, Ivan
10 Milošević, Neda Drndarević, Katarina Nešović, Kyong Yop Rhee, Vesna Mišković-Stanković
11 (2018). *In vivo* investigation of soft tissue response of novel silver/poly(vinyl alcohol)/
12 graphene and silver/poly(vinyl alcohol)/chitosan/graphene hydrogels aimed for medical
13 applications – the first experience. *Acta veterinaria - Beograd*, 68(3):321-339. DOI:
14 10.2478/acve-2018-0027 (IF - 0,604, časopis međunarodnog značaja - M23).

15 **X PREDLOG:**

16 **Na osnovu ukupne ocene disertacije, komisija predlaže (odabrati jednu od tri**
17 **ponuđenih mogućnosti):**

- 18 - ~~da se doktorska disertacija prihvati a kandidatu odobri odbrana~~
19 - ~~da se doktorska disertacija vrati kandidatu na doradu~~
20 - ~~da se doktorska disertacija odbije~~

21

22

23 DATUM
24 01.11.2018.

POTPISI ČLANOVA KOMISIJE

25

26

27

dr Danica Marković, vandredni profesor
Fakultet veterinarske medicine
Univerzitet u Beogradu

28

29

30

31

32

33

34

dr Vera Todorović, redovni profesor
Stomatološki fakultet Pančevo
Univerzitet Privredna akademija, Novi Sad

35

36

37

38

39

40

41

42

43

dr Vesna Mišković-Stanković, redovni profesor
Tehnološko-metalurški fakultet
Univerzitet u Beogradu