

## НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ

**Предмет:** Реферат о урађеној докторској дисертацији кандидата Катарине Нешовић, мастер инж. технологије.

Одлуком бр. **35/60** од **08.04.2021.** године, именовани смо за чланове Комисије за преглед, оцену и одбрану докторске дисертације кандидата Катарине Нешовић, под насловом

### ХИДРОГЕЛОВИ ПОЛИВИНИЛ-АЛКОХОЛА И ХИТОЗАНА СА ЕЛЕКТРОХЕМИЈСКИ СИНТЕТИСАНИМ НАНОЧЕСТИЦАМА СРЕБРА ЗА МЕДИЦИНСКЕ ПРИМЕНЕ

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

- **13.10.2016.** – Катарина Нешовић, мастер инж. технологије, уписала се на докторске академске студије на Технолошко-металуршком факултету Универзитета у Београду, студијски програм Хемијско инжењерство.
- **12.09.2019.** – Кандидат подноси Факултету пријаву теме за израду докторске дисертације под називом: „Хидрогелови поливинил-алкохола и хитозана са електрохемијски синтетисаним наночестицама сребра за медицинске примене”.
- **19.09.2019.** – Наставно-научно веће Технолошко-металуршког факултета на редовној седници доноси Одлуку бр. **35/298** о именовању Комисије за оцену подобности теме и кандидата за израду докторске дисертације, у саставу: др Весна Мишковић-Станковић, редовни професор Универзитета у Београду, Технолошко-металуршки факултет, др Јелена Бајат, редовни професор Универзитета у Београду, Технолошко-металуршки факултет, др Маја Вукашиновић-Секулић, ванредни професор Универзитета у Београду, Технолошко-металуршки факултет, др Весна Којић, научни сарадник Универзитета у Новом Саду, Институт за онкологију Војводине.
- **31.10.2019.** – Наставно-научно веће Технолошко-металуршког факултета на редовној седници доноси Одлуку бр. **35/340** о прихватању Реферата Комисије за оцену подобности теме и кандидата за израду докторске дисертације, а за ментора одређује др Весну Мишковић-Станковић, редовног професора Универзитета у Београду, Технолошко-металуршки факултет.

- **28.11.2019.** – Веће научних области техничких наука Универзитета у Београду, на редовној седници доноси Одлуку бр. **61206-4689/2-19** о давању сагласности на одлуку Наставно-научног већа Технолошко-металуршког факултета о прихватању теме докторске дисертације Катарине Нешовић, под називом: „Хидрогелови поливинил-алкохола и хитозана са електрохемијски синтетисаним наночестицама сребра за медицинске примене“ и одређивању проф. др Весне Мишковић-Станковић за ментора.
- **08.04.2021.** – На седници Наставно-научног већа Технолошко-металуршког факултета донета је Одлука бр. **35/60** о именовану Комисије за оцену докторске дисертације Катарине Нешовић, под називом: „Хидрогелови поливинил-алкохола и хитозана са електрохемијски синтетисаним наночестицама сребра за медицинске примене”, у саставу: др Јелена Бајат, редовни професор Универзитета у Београду, Технолошко-металуршки факултет, др Маја Вукашиновић-Секулић, ванредни професор Универзитета у Београду, Технолошко-металуршки факултет, др Александра Перић-Грујић, редовни професор Универзитета у Београду, Технолошко-металуршки факултет, др Весна Којић, виши научни сарадник Универзитета у Новом Саду, Институт за онкологију Војводине.

## 1.2. Научна област дисертације

Истраживања у оквиру ове докторске дисертације припадају научној области Технолошко инжењерство, ужа научна област Хемијско инжењерство, за коју је Технолошко-металуршки факултет Универзитета у Београду матична установа. Ментор, др Весна Мишковић-Станковић, редовни професор Универзитета у Београду, Технолошко-металуршки факултет, је, на основу досадашњег научног искуства и објављених научних публикација, компетентна да руководи израдом ове докторске дисертације.

## 1.3. Биографски подаци о кандидату

Катарина Нешовић је рођена 24.11.1992. у Београду. Завршила је Математичку гимназију у Београду, а затим и основне и мастер академске студије на Технолошко-металуршком факултету (ТМФ) Универзитета у Београду, на студијском програму Хемијско инжењерство (изборно подручје Електрохемијско инжењерство). Докторске студије је уписала школске 2016/17. године на ТМФ, на студијском програму Хемијско инжењерство, на ком је тренутно у статусу студента у границама 3-6 година. Од новембра 2016. запослена је у Иновационом центру ТМФ. У звање истраживач сарадник изабрана је 22.02.2018. Била је ангажована на пројекту „Синтеза, развој технологија добијања и примена наноструктурних мултифункционалних материјала дефинисаних својстава” (III45019) (2016-2019.), као и на COST акцији TD1305-Improved Protection of Medical Devices Against Infection (iPROMEDAI) (2016-2018.). Учествовала је и у пројектима промоције науке и ТМФ „Завирите у електрохемијску ћелију 1 и 2” (2019-2021.) и „Tech Case Study” (2020., 2021.). На Катедри за физичку хемију и електрохемију ТМФ је била ангажована у извођењу наставе из предмета Физичка хемија 1 и 2 и Неметалне превлаке на основним и мастер студијама у периоду 2016-2021. године. Учествовала је у изради четири завршна и три мастер рада, као и једне докторске дисертације. До сада је објавила 14 радова у међународним научним часописима (12 категорије M20, 2 ван SCI листе), десет саопштења на међународним научним скуповима (M34) и девет на националним (M64). Из области докторске дисертације проистекло је седам научних радова (1M21a, 3M21, 1M22, 2 ван SCI), на којима је кандидат први аутор, као и осам саопштења категорије M34 и шест M64. Такође је рецензирала 17 научних радова у међународним часописима. Члан је Српског хемијског друштва и Међународног друштва електрохемије. Говори енглески и руски језик, служи се италијанским и француским.

## 2. ОПИС ДИСЕРТАЦИЈЕ

### 2.1. Садржај дисертације

Докторска дисертација кандидата Катарине Нешовић, мастер инж. технологије, под називом: „Хидрогелови поливинил-алкохола и хитозана са електрохемијски синтетисаним наночестицама сребра за медицинске примене”, написана је на српском језику на 147 страна, од којих је 137 страна нумерисано, и садржи 42 слике, 19 табела и 357 литературних навода. Наведена докторска дисертација садржи поглавља следећих назива: *Увод, Теоријски део, Циљ истраживања, Експериментални део, Резултати и дискусија, Закључак, Литература, Биографија кандидата*, као и прилоге са Изјавама о ауторству, о истовестности штампане и електронске верзије докторског рада и о коришћењу, и са Оценом извештаја о провери оригиналности докторске дисертације. Дисертација такође садржи и сажетак на српском и на енглеском језику. Наведена докторска дисертација по свом облику и садржају испуњава прописе и стандарде за докторске дисертације које се бране на Универзитету у Београду.

### 2.2. Кратак приказ појединачних поглавља

У уводном делу су изложене основне хипотезе и циљеви дисертације и представљене теоријске основе на којима је базиран рад, а које се односе на хидрогелове и сличне полимерне биоматеријале у функцији облога за ране, са акцентом на поливинил-алкохол, хитозан, графен и наночестице сребра.

У *Теоријском делу* је изложен детаљан преглед постојеће литературе и стање технике који се односе на области обрађиване у дисертацији, а конкретно се овај део састоји од следећих поглавља:

1. *Хидрогелови – структура и својства*, у ком су укратко описана најзначајнија својства хидрогелова у општем смислу, као и поступци њиховог добијања са освртом на широк дијапазон могућности контролисања њихових својстава и функција, а посебно у области синтезе биоматеријала за облоге за ране побољшаних својстава;
2. *Хидрогелови за примене у медицини као облоге за ране*, у ком је детаљније разрађена тема хидрогелних биоматеријала са наведеном функцијом, изложен преглед литературе са најзначајнијим научним достигнућима у овој области у последњих неколико година, а затим и укратко описана физичко-хемијска и биолошка својства и области примене изабраних компонената хидрогелова синтетисаних у овој дисертацији – поливинил-алкохола, хитозана, графена и наночестица сребра;
3. *Хидрогелови хитозана, поливинил-алкохола и наночестица сребра за биомедицинске примене*, у ком је изложен детаљан и свеобухватан преглед и дискусија литературе која се односи на конкретне примене полимерних бленди хитозана и поливинил-алкохола за биомедицинске, а првенствено примене у функцији облога за ране, са посебним освртом на могућности, достигнућа, предности и недостатке различитих поступака инкорпорације наночестица сребра као антибактеријског агенса у овим материјалима;
4. *Физичко-хемијске и биолошке методе карактеризације хидрогелова*, у ком је дат преглед најзначајнијих физичко-хемијских и биолошких *in vitro* метода, које се примењују у циљу детаљног испитивања својстава хидрогелних материјала и потврђивања њиховог потенцијала за биомедицинске примене, а такође су дискутоване стандардне процедуре и изложене њихове предности и недостаци.

У поглављу *Циљ истраживања* изложени су основни циљеви ове докторске дисертације, за које је наглашено да обухватају електрохемијску синтезу сребро/поливинил-алкохол/хитозан (Ag/PVA/CHI) и сребро/поливинил-алкохол/хитозан/графен (Ag/PVA/CHI/Gr) нанокмпозитних хидрогелова са различитим садржајима хитозана, као и њихову детаљну карактеризацију у циљу испитивања потенцијалне медицинске примене као облога за ране са активним антибактеријским својствима.

У *Експерименталном делу* су прво наведени сви материјали, хемикалије и реагенси коришћени приликом израде експерименталног дела докторске дисертације, а затим су детаљно описани експериментални поступци синтезе и карактеризације испитиваних материјала, уз навођење инструмената, опреме и софтверских пакета, коришћених током експерименталног рада и обраде резултата. Објашњен је поступак добијања колоидних дисперзија поливинил-алкохол/хитозан и поливинил-алкохол/хитозан/графен, као и поступак њиховог умрежавања како би се добили хидрогелови, као и метода електрохемијске синтезе наночестица сребра у хидрогеловима поливинил-алкохол/хитозан и поливинил-алкохол/хитозан/графен. Физичко-хемијска својства синтетисаних хидрогелова са и без наночестица сребра испитивана су методама УВ-видљиве спектроскопије, скенирајуће електронске микроскопије са енергетском дисперзионом спектроскопијом, динамичког расипања светлости, трансмисионе електронске микроскопије, рендгенске фотоелектронске спектроскопије, инфрацрвене спектроскопије са Фуријеовом трансформацијом, Раманове спектроскопије, цикличне волтаметрије, термогравиметријске анализе и диференцијалне скенирајуће калориметрије, као и испитивањем механичких својстава добијених материјала тестовима истезања.

Део *Резултати и дискусија* подељен је на четири потпоглавља која представљају основне тематске целине и обухватају прво синтезу, а затим и методе карактеризације и испитивања својстава синтетисаних нанокмпозитних хидрогелова. У том смислу, део *Резултати и дискусија* садржи следеће целине:

1. *Синтеза хидрогелова сребро/поливинил-алкохол/хитозан и сребро/поливинил-алкохол/хитозан/графен*, где се описују механизми формирања хидрогелова методом замрзавања и одмрзавања и *in situ* електрохемијске синтезе наночестица сребра унутар полимерних матрица хидрогелова, и дају се први резултати који потврђују формирање хидрогела (гравиметријско одређивање удела гел-фракције) и инкорпорације наночестица сребра;
2. *Физичко-хемијска карактеризација хидрогелова*, где су изложени сви прикупљени резултати основних карактеризација и испитивања својстава добијених хидрогелова са и без наночестица сребра различитим методама, а конкретно: потврђивање инкорпорације наночестица сребра УВ-видљивом спектроскопијом, испитивање морфологије и површинског састава елемената методом скенирајуће електронске микроскопије са енергетском дисперзионом спектроскопијом, испитивање величина и расподеле величина наночестица сребра методама динамичког расипања светлости и трансмисионе електронске микроскопије, структурну карактеризацију хидрогелова методама рендгенске фотоелектронске спектроскопије, инфрацрвене спектроскопије са Фуријеовом трансформацијом и Раманове спектроскопије, електрохемијску карактеризацију хидрогелова методом цикличне волтаметрије, затим испитивање термичких својстава техникама термогравиметријске анализе и диференцијалне скенирајуће калориметрије, као и испитивање механичких својстава и утицаја инкорпорације графена тестовима истезања;
3. *Испитивање бубрења и отпуштања сребра* бави се анализом добијених резултата праћења кинетике бубрења хидрогелова са и без наночестица сребра гравиметријском методом, као и кинетике и отпуштања сребра из хидрогелова сребро/поливинил-алкохол/хитозан и сребро/поливинил-алкохол/хитозан/графен, са различитим садржајима наночестица сребра и хитозана, методом атомске апсорпционе спектроскопије под условима који имитирају физиолошко окружење (37 °С, фосфатни пуфер (рН 7,4)); ово потпоглавље такође обухвата примену различитих теоријских модела на добијене профиле бубрења и отпуштања сребра, у циљу одређивања кинетичких и дифузионих параметара ових процеса и анализе утицаја различитих компонената на бубрење хидрогелова и отпуштање активне компоненте;
4. *Биолошка карактеризација нанокмпозитних хидрогелова*, где су представљени резултати *in vitro* испитивања антибактеријских својстава агар-дифузионим тестом и

праћењем кинетике антибактеријске активности у суспензији, према бактеријским сојевима *Staphylococcus aureus* TL и *Escherichia coli* ATCC 25922, као и испитивања цитотоксичности, односно биокомпатибилности сребро/поливинил-алкохол/хитозан и сребро/поливинил-алкохол/хитозан/графен хидрогелова тестом одбацивања боје трипан-плаво (DET), као и 3-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-2,5-дифенил тетразолијум-бромид (МТТ) тестом, на ћелијским линијама хуманих (MRC-5) и мишјих (L929) фибробласта.

У *Закључку* је представљен кратак, али свеобухватни преглед добијених резултата, истакнута су основна сазнања до којих се дошло током израде дисертације и наведени главни закључци уз образложење иновативности добијених материјала и могућности њихове примене.

У поглављу *Литература*, наведен је списак свих литературних навода који су цитирани у тексту докторске дисертације.

На крају дисертације приложена је кратка биографија кандидата, прилози са Изјавом о ауторству, Изјавом о истовестности штампане и електронске верзије докторског рада и Изјавом о коришћењу, као и Оцена извештаја о провери оригиналности докторске дисертације, потписана од стране ментора.

### 3. ОЦЕНА ДИСЕРТАЦИЈЕ

#### 3.1. Савременост и оригиналност

У последње време све више расте интересовање за откривањем нових материјала за облоге за ране. Најчешће коришћени материјали, нпр. газе и завоји, омогућују само физичку заштиту ране и њене околине током процеса зарастања, те имају велики број недостатака. Традиционалне облоге за ране се најчешће праве на бази памучних материјала, који имају тенденцију да се брзо суше, тако да имају слабу моћ регулације влажности, што је један од кључних фактора приликом зарастања ране. Сушење облоге и саме околине ране такође може довести до лепљења облоге за рану, што може довести до оштећења ткива приликом замене облоге. Ови материјали су такође веома погодна средина за развој бактерија и представљају ризик по здравље пацијената, посебно у случају лечења хроничних рана, када секундарне инфекције могу представљати озбиљан проблем. Стога, како би се спречила инфекција, морају се топично и/или системски примењивати антибиотици, чиме се повећава ризик од развијања резистенције многих сојева бактерија, а што је веома распрострањен и озбиљан проблем у данашње време. Показало се да су биополимерни хидрогелови и филмови одлични кандидати за развој нових материјала за облоге за ране побољшаних својстава, услед њихових бројних погодних својстава, као што су пропустљивост за пару и гасове, ниска адхезивност, висока моћ бубрења, сорпције и регулације влажности, као и одлична биокомпатибилност. Поред тога, инкорпорација антибактеријских агенаса у саму облогу би омогућила активну заштиту ране од бактеријских инфекција током читавог процеса зарастања. У последње време, приметна је тенденција избегавања примене антибиотика и коришћење алтернативних антибактеријских агенаса, који не изазивају бактеријску резистенцију. Један од најинтересантнијих антибактеријских агенаса који се користе као замена за антибиотике су свакако наночестице сребра, због њиховог познатог дејства на широки спектар микроорганизама. Неки од проблема приликом синтезе наночестица сребра су њихова нестабилност услед велике специфичне површине, као и потенцијални токсични ефекти, не само према бактеријама, већ и према здравим ћелијама пацијента. Ови проблеми се превазилазе њиховом стабилизацијом унутар полимерних материјала, применом редукованих доза и контролисаним отпуштањем током дужег временског периода.

Оригиналност предметне докторске дисертације огледа се, пре свега, у примени еколошки прихватљивог електрохемијског поступка синтезе наночестица сребра директно

унутар полимерних матрица хидрогелова поливинил-алкохол/хитозан и поливинил-алкохол/хитозан/графен, чиме се избегава коришћење хемијских редуccionих агенаса и постиже боља биокompatibilност добијених материјала. У оквиру експерименталног дела рада, испитан је утицај садржаја хитозана на ефикасност електрохемијске синтезе наночестица сребра, као и на њихову стабилизацију унутар полимерних матрица хидрогелова, док је такође варирана и концентрација наночестица сребра у хидрогелу, како би се испитао њихов утицај на *in vitro* својства као што су цитотоксичност, кинетика бубрења и отпуштања сребра. Добијени резултати указали су на ефикасност електрохемијске синтезе за формирање наночестица сребра веома малих димензија ( $< 10 \text{ nm}$ ), док су хидрогелови са већим садржајем хитозана садржали и већу концентрацију наночестица сребра, што је показало да хитозан има значајну улогу у ефикасности синтезе и инкорпорације наночестица сребра. Добијени нанокомпозитни хидрогелови су такође показали одличну способност бубрења и већи равнотежни степен бубрења у поређењу са хидрогеловима без сребра, што је веома повољно са становишта њихове потенцијалне примене као облога за ране. Контролисано отпуштање сребра постигнуто је током дужег временског периода, при чему се ефекат наглог отпуштања, остварен у првих 2-5 дана, може сматрати врло погодним за иницијалну заштиту ране од инфекције и за спречавање формирања биофилма, док касније лагано отпуштање током 28 дана омогућује дугорочно одржавање стерилности материјала и продужену ефикасност. Хидрогелови са већим садржајем хитозана такође су испољили и спорије отпуштање сребра услед боље стабилизације наночестица, а њихов јак антибактеријски ефекат, уз потпуно одсуство цитотоксичности потврђено МТТ и DET тестовима, указује на одличан потенцијал синтетисаних материјала за циљну примену.

На основу детаљног увида у предметну докторску дисертацију и њене резултате, може се закључити да ова истраживања прате светске трендове и уклапају се у савремене стандарде значаја и актуелности испитиване проблематике.

### 3.2. Осврт на референтну и коришћену литературу

У оквиру докторске дисертације, цитирано је 357 литературних навода, углавном научних радова релевантних у испитиваној проблематици и објављених у међународним часописима, а од којих је већина новијег датума. Током израде докторске дисертације, кандидаткиња је извршила опсежан преглед литературе у области датог истраживања, тј. на тему хидрогелних материјала за примене као облоге за ране, са посебним акцентом на материјалима на бази хитозана и поливинил-алкохола, као и на методама синтезе, инкорпорације и стабилизације наночестица сребра унутар оваквих материјала. На основу детаљне анализе резултата приказаних у стручној и научној литератури, изложене су полазне хипотезе и основне смернице за истраживања која су извршена у овој докторској дисертацији, а извршени преглед литературе послужио је као основа за планирање експеримената, као и за обраду и дискусију добијених резултата у контексту актуелних светских трендова и релевантних истраживања у последњих неколико година.

### 3.3. Опис и адекватност примењених научних метода

Хидрогелови поливинил-алкохол/хитозан и поливинил-алкохол/хитозан/графен добијени су добијени једноставним поступком у неколико циклуса замрзавања и одмрзавања, што омогућава формирање високоумрежене полимерне матрице без примене токсичних хемијских умрежавајућих агенаса. Електрохемијска синтеза наночестица сребра је извршена под условима константног напона, *in situ* методом унутар хидрогелова, претходно набубрелих у воденом раствору сребро-нитрата различитих концентрација, као прекурсора  $\text{Ag}^+$  јона. Примена електрохемијске методе синтезе наночестица сребра омогућила је избегавање потенцијално токсичних хемијских редуccionих агенаса, а испитан је и утицај хитозана на ефикасност електрохемијске синтезе, применом две концентрације хитозана у хидрогеловима (0,1 mas.% и 0,5 mas.%).

Физичко-хемијска својства добијених нанокмпозитних хидрогелова испитана су бројним релевантним методама карактеризације. Присуство наночестица сребра унутар добијених нанокмпозитних хидрогелова потврђено је методом УВ-видљиве спектроскопије, док су за одређивање њихових димензија и расподеле величина коришћене методе трансмисионе електронске микроскопије и динамичког расипања светлости. Морфологија и површински састав хидрогелова са и без наночестица сребра испитивани су скенирајућом електронском микроскопијом са енергетском дисперзионом спектроскопијом, док је структурна карактеризација хидрогелова извршена инфрацрвеном спектроскопијом са Фуријеовом трансформацијом, Рамановом спектроскопијом, као и рендгенском фотоелектронском спектроскопијом. Циклична волтаметрија коришћена је за електрохемијску карактеризацију хидрогелова, док су термогравиметријска анализа и диференцијална скенирајућа калориметрија примењене у циљу испитивања њихових термичких својстава. Утицај графена на механичка својства испитан је стандардним тестовима истезања. Кинетика бубрења хидрогелова је праћена гравиметријски, у раствору фосфатног пуфера на 37 °С како би се имитирали физиолошки услови, док су експериментално добијени профили бубрења фитовани са неколико литературних модела (апроксимације раног и касног времена, Etters модел). Кинетика отпуштања сребра је такође испитана у раствору фосфатног пуфера на 37 °С током 28 дана, а концентрација отпуштеног сребра је одређена методом атомске апсорпционе спектроскопије. Добијени профили отпуштања сребра су фитовани различитим литературним моделима (апроксимација раног времена, модели Korsmeyer-Peppas, Makoid-Banakar, Корча, као и модели кинетике према законима брзине нултог, првог и другог реда), како би се квантификовали дифузиони и кинетички параметри процеса отпуштања. Коначно, потенцијал примене добијених хидрогелова утврђен је испитивањем њихових биолошких својстава – антибактеријске активности и цитотоксичности. Антибактеријска својства хидрогелова са и без наночестица сребра испитивана су праћењем кинетике антибактеријске активности у суспензији и агар-дифузионим тестом према сојевима бактерија *Staphylococcus aureus* TL и *Escherichia coli* ATCC 25922, док је цитотоксичност одређена МТТ и DET тестовима, на ћелијским линијама хуманих (MRC-5) и мишјих (L929) фибробласта.

#### 3.4. Применљивост остварених резултата

На основу увида у до сада објављене резултате истраживања као и резултате приказане у оквиру предметне докторске дисертације, може се закључити да ова истраживања пружају значајан научни допринос у области синтезе полимерних биоматеријала са наночестицама сребра за медицинске примене, и доприносе проширењу фундаменталних сазнања у оквиру дате проблематике. Добијени хидрогелови сребро/поливинил-алкохол/хитозан и сребро/поливинил-алкохол/хитозан/графен имају висок потенцијал за примене у облику активних антибактеријских облога за ране, док извршено експериментално праћење и теоријско моделовање профила отпуштања сребра у физиолошким условима значајно доприноси разумевању контролисаног отпуштања наночестица сребра као антибактеријског агенса и његовог утицаја на биокомпатибилност и антибактеријску активност синтетисаних материјала. Верификација резултата у оквиру ове докторске дисертације остварена је објављивањем радова у водећим међународним часописима из домена предметне проблематике.

#### 3.5. Оцена достигнутих способности кандидата за самостални научни рад

На основу досадашњег рада на истраживачким пројектима и остварених резултата током докторских студија, Катарина Нешовић, мастер инж. технологије, је показала мотивацију и способност за бављење научноистраживачким радом, укључујући претраживање и критичку анализу литературе, осмишљавање, припрему и реализацију експеримената, коришћење различите опреме и техника карактеризације, као и за самосталну

анализу и обраду експерименталних података и резултата. До сада је објавила пет научних радова у међународним часописима изузетних вредности (M21a), три рада у врхунским међународним часописима (M21), два рада у истакнутим међународним часописима (M22), два рада у међународним часописима (M23), као и два рада у часописима ван SCI листе. Осим тога, била је коаутор и десет саопштења на међународним научним скуповима (M34) и девет на националним (M64). Из области докторске дисертације је до сада објавила укупно 7 научних радова (1M21a, 3M21, 1M22, 2 ван SCI), као и 14 саопштења на научним скуповима (8M34 и 6M64). На основу увида у постигнуте резултате, Комисија је мишљења да кандидат поседује квалитете неопходне за самосталан научно-истраживачки рад.

## 4. ОСТВАРЕНИ НАУЧНИ ДОПРИНОС

### 4.1. Приказ остварених научних доприноса

Резултати добијени у оквиру истраживања у докторској дисертацији кандидата Катарине Нешовић дају значајан допринос разумевању синтезе и примене наноконструктивних хидрогелова на бази поливинил-алкохола и хитозана, са и без графена, са електрохемијски синтетисаним наночестицама сребра, као нових полимерних биоматеријала за примене у медицини као облоге за ране са побољшаним својствима и јаком антибактеријском активношћу.

Најзначајнији научни доприноси, проистекли као резултат докторске дисертације обухватају:

- добијање хидрогелова поливинил-алкохол/хитозан и поливинил-алкохол/хитозан/графен поступком узастопног замрзавања и одмрзавања;
- примена електрохемијске методе синтезе наночестица сребра *in situ* у умреженим матрицама хидрогелова поливинил-алкохол/хитозан и поливинил-алкохол/хитозан/графен, у условима константног напона;
- испитивање утицаја садржаја хитозана на ефикасност синтезе и концентрацију добијених наночестица сребра, као и на физичко-хемијска и биолошка својства добијених материјала;
- испитивање утицаја инкорпорације графена на механичка својства добијених материјала;
- испитивање кинетике бубрења и отпуштања сребра добијених хидрогелова уз фитовање различитим теоријским моделима, са циљем утврђивања механизма бубрења и одређивања коефицијената дифузије медијума за бубрење кроз полимерну матрицу хидрогела;
- испитивање кинетике отпуштања сребра из добијених хидрогелова у условима који имитирају физиолошку средину, уз фитовање различитим теоријским моделима, како би се утврдио механизам отпуштања и израчунали различити параметри бубрења и отпуштања сребра, као и утврђивање оптималног модела за испитивање понашања добијених хидрогелова приликом контролисаног отпуштања сребра;
- *in vitro* испитивање биолошких својстава добијених хидрогелова (антибактеријске активности и цитотоксичности), како би се потврдила могућност њихове примене у облику облога за ране побољшаних својстава;
- резултати ове докторске дисертације су поставили добру основу за даље испитивање добијених наноконструктивних система у *in vivo* условима.

### 4.2. Критичка анализа резултата истраживања

Истраживања у оквиру ове докторске дисертације су осмишљена на основу дефинисаних циљева и детаљне анализе литературе из области синтезе и карактеризације наноконструктивних хидрогелова за примене као облоге за ране. Електрохемијска *in situ* метода



синтезе наночестица сребра први пут је и примењена за синтезу наночестица сребра унутар хидрогелова поливинил-алкохола који садрже хитозан у различитим концентрацијама (0,1 mas.% и 0,5 mas.%), а утврђен је утицај хитозана на ефикасност, односно принос ове синтезе. Осим тога, детаљном карактеризацијом синтетисаних хидрогелова потврђен је њихов потенцијал за предвиђену примену, а такође је извршена детаљна анализа и поређење различитих модела кинетике бубрења и отпуштања сребра, што је допринело бољем разумевању применљивости теоријског моделовања у сврхе анализе експерименталних профила бубрења и отпуштања. Добијени резултати представљају помак ка даљем развоју и потенцијалној примени нових хидрогелова на бази поливинил-алкохола и хитозана са наночестицама сребра, али и за проширење примене електрохемијских метода синтезе наночестица сребра и на нове композитне полимерне системе.

#### 4.3. Верификација научних доприноса

##### **Рад у међународном часопису изузетних вредности (M21a)**

1. **Nešović K.**, Janković A., Kojić V., Vukašinić-Sekulić M., Perić-Grujić A., Rhee K.Y., Mišković-Stanković V.: *Silver/poly(vinyl alcohol)/chitosan/graphene hydrogels – Synthesis, biological and physicochemical properties and silver release kinetics*, Composites Part B: Engineering, Vol 154, 2018, pp. 175–185. (IF(2018) = **6.864**) (ISSN 1359-8368)

##### **Рад у врхунском међународном часопису (M21)**

1. **Nešović K.**, Kojić V., Rhee K.Y., Mišković-Stanković V.: *Electrochemical Synthesis and Characterization of Silver Doped Poly(vinyl alcohol)/Chitosan Hydrogels*, Corrosion, Vol. 73, No 12, 2017, pp. 1437-1447. (IF(2017) = **1.927**) (ISSN 0010-9312)

2. **Nešović K.**, Janković A., Perić-Grujić A., Vukašinić-Sekulić M., Radetić T., Živković Lj., Park S.J., Rhee K.Y., Mišković-Stanković V.: *Kinetic models of swelling and thermal stability of silver/poly(vinyl alcohol)/chitosan/graphene hydrogels*, Journal of Industrial and Engineering Chemistry, Vol. 77, 2019, pp. 83–96. (IF(2019) = **5.278**) (ISSN 1226-086X)

3. **Nešović K.**, Janković A., Radetić T., Vukašinić-Sekulić M., Kojić V., Živković Lj., Perić-Grujić A., Rhee K.Y., Mišković-Stanković V.: *Chitosan-based hydrogel wound dressings with electrochemically incorporated silver nanoparticles – in vitro study*, European Polymer Journal, Vol. 121, 2019, 109257. (IF(2019) = **3.862**) (ISSN 0014-3057)

##### **Рад у истакнутом међународном часопису (M22)**

1. **Nešović K.**, Mišković-Stanković V., *A comprehensive review of the polymer-based hydrogels with electrochemically synthesized silver nanoparticles for wound dressing applications*, Polymer Engineering and Science Vol. **60**, 2020, pp. 1393-1419. (IF(2019) = **1.917**) (ISSN 0032-3888)

##### **Рад у међународном часопису ван SCI листе**

1. **Nešović K.**, Janković A., Radetić T., Perić-Grujić A., Vukašinić-Sekulić M., Kojić V., Rhee K.Y., Mišković-Stanković V., *Poly(vinyl alcohol)/chitosan hydrogels with electrochemically synthesized silver nanoparticles for wound dressing applications*, Journal of Electrochemical Science and Engineering, Vol. **10**(2), RSE-SEE7 Special Issue, 2020, pp. 185-198.

2. **Nešović K.**, Mišković-Stanković V., *Graphene-based poly(vinyl alcohol)/chitosan hydrogels with electrochemically synthesized silver nanoparticles for medical applications – a review*, Bulgarian Chemical Communications, Vol. 52, Special Issue E, 2020, pp. 5-14.

##### **Саопштење са међународног скупа штампано у изводу – M34**

1. **Nešović K.**, Jevremović I., Mišković-Stanković V.: *Silver/polyvinyl alcohol/chitosan/graphene hydrogels - electrochemical synthesis and characterization*, Fifteenth Young Researchers' Conference – Materials Science and Engineering, Serbian Academy of Sciences and Arts, Belgrade 2016., Programme and the Book of Abstracts, 2-6, p. 10

2. **Nešović K.**, Janković A., Vukašinović-Sekulić M., Perić-Grujić A., Mišković-Stanković V.: *The influence of chitosan content on antibacterial properties and silver release for silver/poly(vinyl alcohol)/chitosan/graphene hydrogels*, Sixteenth Young Researchers' Conference – Materials Sciences and Engineering, Serbian Academy of Sciences and Arts, Belgrade 2017., Programme and the Book of Abstracts, 2-1, p. 7
3. **Nešović K.**, Janković A., Vukašinović-Sekulić M., Perić-Grujić A., Mišković-Stanković V.: *Nanocomposite Hydrogels Based on Poly(vinyl alcohol) and Chitosan with Silver Nanoparticles and Graphene Aimed for Wound Dressing Applications*, First International Conference On Electron Microscopy Of Nanostructures – ELMINA2018, Belgrade 2018., Book of Abstracts, PO2.23, p. 240
4. **Nešović K.**, Janković A., Vukašinović-Sekulić M., Perić-Grujić A., Kojić V., Mišković-Stanković V.: *Silver/poly(vinyl alcohol)/chitosan and silver/poly(vinyl alcohol)/chitosan/graphene hydrogels – electrochemical synthesis, silver release and antibacterial properties*, Seventeenth Young Researchers' Conference – Materials Sciences and Engineering, Serbian Academy of Sciences and Arts, Belgrade 2018., Programme and the Book of Abstracts, 2-6, p. 11
5. **Nešović K.**, Janković A., Tamara Radetić, Kojić V., Perić-Grujić A., Mišković-Stanković V.: *Electrochemically synthesized silver nanoparticles for antibacterial applications*, 9th International Conference of the Chemical Societies of the South-East European Countries (ICOSECS-9), Targoviste 2019., Book of Abstracts S4\_P\_08, p. 229
6. Mišković-Stanković V., **Nešović K.**, Janković A., Radetić T., Perić-Grujić A., Vukašinović-Sekulić M., Kojić V., Rhee K.Y.: *Poly(vinyl alcohol)/chitosan hydrogels with electrochemically synthesized silver nanoparticles for wound dressing applications*, 7<sup>th</sup> Regional Symposium on Electrochemistry for South-East Europe (RSE-SEE-7), Split 2019., Book of Abstracts, MAT-P-6, p. 121
7. **Nešović K.**, Janković A., Vukašinović-Sekulić M., Živković Lj., Radetić T., Mišković-Stanković V.: *Electrochemical synthesis of silver nanoparticles in poly(vinyl alcohol)/chitosan/graphene hydrogels and their applications as wound dressing materials*, Eighteenth Young Researchers' Conference – Materials Sciences and Engineering, Serbian Academy of Sciences and Arts, Belgrade, Serbia, December 4-6. 2019, Programme and the Book of Abstracts, 3-8, p. 23.
8. **Nešović K.**, Janković A., Kojić V., Živković Lj., Radetić T., Vukašinović-Sekulić M., Perić-Grujić A., Mišković-Stanković V.: *Electrochemical In Situ Method to Obtain Silver Nanoparticles in Hydrogels for Wound Dressing Applications*, 71st Annual Meeting of the International Society of Electrochemistry – Belgrade Online, August 31st - September 4th, 2020, Online Version, Poster No. s17-030, ID ise201585.

#### **Саопштење са скупа националног значаја штампано у изводу – М64**

1. **Nešović K.**, Jevremović I., Mišković-Stanković V.: *Elektrohemijska sinteza i karakterizacija hidrogelova na bazi polivinil alkohola, hitozana i grafena sa inkorporisanim nanočesticama srebra*, Četvrta konferencija mladih hemičara Srbije, Beograd 2016., Kratki izvodi radova (CD), MN O 03, str. 8.
2. **Nešović K.**, Janković A., Vukašinović-Sekulić M., Kojić V., Perić-Grujić A., Mišković-Stanković V.: *Poly(vinyl alcohol)/chitosan/graphene hydrogels with silver nanoparticles for applications in biomedicine*, 54th Meeting of the Serbian Chemical Society, Belgrade 2017., Book of Abstracts, EH 08, p. 25
3. Janković A., **Nešović K.**, Vukašinović-Sekulić M., Kojić V., Perić-Grujić A., Mišković-Stanković V.: *The influence of chitosan content on swelling, release and biological properties of silver/poly(vinyl-alcohol)/chitosan/graphene hydrogels*, 55<sup>th</sup> Meeting of the Serbian Chemical Society, Novi Sad 2018., Book of Abstracts, EH P 05, p. 23
4. **Nešović K.**, Janković A., Perić-Grujić A., Mišković-Stanković V.: *Antibacterial silver/poly(vinyl alcohol)/chitosan hydrogels for wound dressing applications*, 6th Conference of the Young Chemists of Serbia, Belgrade 2018., Book of Abstracts, NM07 PE4, p. 98

5. **Nešović K.**, Janković A., Radetić T., Kojić V., Mišković-Stanković V.: *Novi materijali za obloge za rane sa elektrohemijski sintetisanim nanočesticama srebra*, 56. Savetovanje Srpskog hemijskog društva, Niš 2019., Knjiga apstrakata, ЕНО3, p. 27

6. **Nešović K.**, Janković A., Kojić V., Mišković-Stanković V., *In vitro investigation of hydrogel wound dressing materials with electrochemically incorporated silver nanoparticles*, 7th Conference of the Young Chemists of Serbia, Belgrade, Serbia, November 2nd, 2019, Book of Abstracts, MSPP06, p. 139

## **5. ПРОВЕРА ОРИГИНАЛНОСТИ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ**

Провера оригиналности ове докторске дисертације извршена је помоћу програма iThenticate, на начин прописан Правилником о поступку провере оригиналности докторских дисертација које се бране на Универзитету у Београду (Гласник Универзитета у Београду, бр. 204/22.06.2018). Утврђено је подударање текста од 14 % и закључено да је овај степен подударности последица општих места, личних имена и назива, дефиниција, устаљених фраза и стручних термина и израза, као што су називи инструмената и техника на српском и енглеском језику. Осим тога, део подударности обухвата и податке и називе/номенклатуру узорака из претходно публикованих резултата докторандових истраживања, који су проистекли из ове докторске дисертације и чине њен саставни део, што је ускладу са чланом 9. Правилника.

На основу свега наведеног, сматрамо да је докторска дисертација „Хидрогелови поливинил-алкохола и хитозана са електрохемијски синтетисаним наночестицама srebra за медицинске примене”, кандидата Катарине Нешовић, у потпуности оригинална, те се прописани поступак припреме за њену одбрану може наставити.

## 6. ЗАКЉУЧАК И ПРЕДЛОГ

Истраживања у оквиру ове докторске дисертације припадају научној области Технолошко инжењерство, ужа научна област Хемијско инжењерство, за коју је Технолошко-металуршки факултет Универзитета у Београду матична установа. Ментор дисертације је др Весна Мишковић-Станковић, редовни професор Универзитета у Београду, Технолошко-металуршки факултет, која је на основу досадашњег научног искуства компетентна да руководи њеном израдом.

На основу раније изнете детаљне анализе остварених резултата докторске дисертације под називом „Хидрогелови поливинил-алкохола и хитозана са електрохемијски синтетисаним наночестицама сребра за медицинске примене”, кандидата Катарине Нешовић, Комисија сматра да ова докторска дисертација представља значајан и оригиналан научни допринос наведеној научној области. Предмет и циљеви истраживања су јасно наведени и остварени, а истраживања прате актуелне трендове и доприносе новим сазнањима у оквиру дате проблематике. Комисија стога сматра да докторска дисертација у потпуности испуњава све захтеване критеријуме.

Комисија предлаже Наставно-научном већу Технолошко-металуршког факултета да усвоји овај Реферат и да га, заједно са докторском дисертацијом под називом „ХИДРОГЕЛОВИ ПОЛИВИНИЛ-АЛКОХОЛА И ХИТОЗАНА СА ЕЛЕКТРОХЕМИЈСКИ СИНТЕТИСАНИМ НАНОЧЕСТИЦАМА СРЕБРА ЗА МЕДИЦИНСКЕ ПРИМЕНЕ”, кандидата Катарине Нешовић, изложи на увид јавности у законски предвиђеном року, а затим и упути на коначно усвајање Већу научних области техничких наука Универзитета у Београду.

### ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ

.....  
Др Јелена Бајат, редовни професор  
Универзитета у Београду, Технолошко-металуршки факултет

.....  
Др Маја Вукашиновић-Секулић, ванредни професор  
Универзитета у Београду, Технолошко-металуршки факултет

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

.....  
Др Весна Којић, виши научни сарадник  
Универзитета у Новом Саду, Институт за онкологију Војводине