

ИЗВЕШТАЈ О ОЦЕНИ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

I ПОДАЦИ О КОМИСИЈИ		
1. Датум и орган који је именовao комисију: 11.07.2023., Наставно-научно веће Медицинског факултета Универзитета у Новом Саду		
2. Састав комисије у складу са <i>Правилима докторских студија Универзитета у Новом Саду</i> :		
1.	Љиљана Гојковић Букарица	редовни професор
	презиме и име	звање
	Медицински факултет Београд, Универзитет у Београду	Фармакологија, клиничка фармакологија и токсикологија, 21.01.2009.
	установа у којој је запослен-а	ужа научна област и датум избора председник
		функција у комисији
2.	Јелена Хелен Цвејић	редовни професор
	презиме и име	звање
	Медицински факултет Нови Сад, Универзитет у Новом Саду	Фармацеутска аналитика, 15.03.2016.
	установа у којој је запослен-а	ужа научна област и датум избора члан
		функција у комисији
3.	Дејан Ћирин	доцент
	презиме и име	звање
	Медицински факултет Нови Сад, Универзитет у Новом Саду	Фармацеутска технологија са индустријском фармацијом и козметологијом, 17.07.2019.
	установа у којој је запослен-а	ужа научна област и датум избора члан
		функција у комисији
II ПОДАЦИ О КАНДИДАТУ		
1. Име, име једног родитеља, презиме: Дарија, Бранислав, Сазданић		
2. Датум рођења, општина, држава: 20.02.1994., Нови Сад, Република Србија		
3. Назив факултета, назив претходно завршеног нивоа студија и стечени стручни/академски назив:		

Медицински факултет Нови Сад, Универзитет у Новом Саду, Интегрисане академске студије фармације, магистар фармације

4. Година уписа на докторске студије и назив студијског програма докторских студија:

2018. године, Докторске академске студије - Претклиничка истраживања

III НАСЛОВ ДОКТОРСKE ДИСЕРТАЦИЈЕ:

Карактеризација полифенола комине грожђа добијених екстракцијом воденим растворима нејонских сурфактаната и примена екстраката у изради емулзија

IV ПРЕГЛЕД ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ:

Навести кратак садржај са знаком броја страница, поглавља, слика, схема, графикона и сл.

Докторска дисертација је написана систематично, јасним и разумљивим стилем, на 149 страна, на српском језику, латиничним писмом. Дисертација садржи 41 слику и 21 табелу. У литератури је цитирано 262 библиографских јединица. Дисертација садржи све неопходне делове научног рада који су организовани у 7 целина:

1. **Увод** – поглавље је написано на 2 стране.
2. **Општи део** – поглавље је написано на 40 страна, подељено је у 8 потпоглавља и садржи 11 слика и 5 табела.
3. **Циљеви и хипотезе** – поглавље је написано на једној страни и садржи 4 циља и 4 хипотезе.
4. **Материјал и методе** – поглавље је написано на 9 страна и подељено је у 16 потпоглавља.
5. **Резултати и дискусија** – поглавље је написано на 72 стране, подељено је у 5 потпоглавља и садржи 30 слика и 16 табела.
6. **Закључак** – поглавље је написано на 2 стране, закључак је изведен у 4 тачке на основу приказаних резултата и постављених циљева.
7. **Литература** – поглавље је написано на 23 стране у оквиру којих је цитирано укупно 262 библиографске јединице.

У складу са важећим правилима за организацију рукописа докторске дисертације, на почетку рукописа дате су Кључне документацијске информације, на српском и енглеском језику, а на крају је приложен План третмана података.

V ВРЕДНОВАЊЕ ПОЈЕДИНИХ ДЕЛОВА ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ:

Наслов докторске дисертације „Карактеризација полифенола комине грожђа добијених екстракцијом воденим растворима нејонских сурфактаната и примена екстраката у изради емулзија” је у потпуности у складу са презентованим истраживањем.

Комисија сматра да је наслов докторске дисертације јасно и прецизно формулисан, разумљив и верно осликава садржај и тематику докторске дисертације.

Поглавља **Увод** и **Општи део** дају приказ тренутно доступних литературних навода о испитиваној проблематици. У поглављу **Увод** представљена је проблематика и потреба за испитивањем. У поглављу **Општи део** дат је кратак преглед о производњи грожђа и вина, уз осврт на нуспроизводе винске индустрије, еколошки утицај комине грожђа и могућности њене употребе, а посебно су истакнути фенолни састав комине грожђа и биолошки ефекти ових једињења. Дат је детаљан преглед конвенционалних и савремених метода екстракције полифенолних једињења из комине грожђа, као и екстракције полифенола применом раствора сурфактаната (описане су карактеристике сурфактаната, дата је њихова подела на основу хемијске структуре, истакнуте предности бинарних смеша сурфактаната, описан процес солубилизације супстанци у мицелама и детаљно приказани резултати истраживања екстракције полифенола из различитих сировина применом раствора нејонских сурфактаната). У овом поглављу је дата и подела емулзија, описане стабилност и реолошке карактеристике емулзија и дат приказ емулзија као носача активних супстанци.

Комисија сматра да су Увод и Општи део написани систематично и да пружају свеобухватан и савремен увид у испитивану проблематику и комплексност научног проблема. Дефинисано је подручје истраживања и оправдана сврсисходност спровођења истраживања.

У поглављу **Циљеви и хипотезе** јасно су дефинисани основни задаци истраживања.

Циљеви спроведеног истраживања су били следећи:

1. Испитати ефикасност различитих типова нејонских сурфактаната и њихових смеша у екстракцији полифенолних једињења из комине црног грожђа; упоредити ефикасност екстракције применом нејонских сурфактаната и њихових смеша и екстракције применом конвенционалних растварача.
2. Испитати утицај концентрације сурфактаната, киселости раствора и односа масе узорка и запремине екстракционог медијума на ефикасност екстракције полифенола применом водених раствора нејонских сурфактаната.
3. Карактеризација добијених екстраката – квалитативна и квантитативна анализа полифенола присутних у екстрактима применом одговарајућих аналитичких метода.
4. Израдити моделе емулзија стабилисаних сурфактантима који су показали највећу способност екстракције полифенола (контролне емулзије) и моделе емулзија који садрже екстракте са највећим садржајем полифенола; испитивање физичке стабилности и реолошких карактеристика добијених емулзија.

Хипотезе истраживања су логично, јасно и прецизно формулисане у складу са постављеним циљевима истраживања:

1. Поједини типови нејонских сурфактаната и/или њихове смеше показале ефикасност екстракције упоредиву или већу у поређењу са конвенционалним растварачима.
2. Услови екстракције (концентрација сурфактанта, киселост раствора и однос масе узорка и запремине екстракционог медијума) ће утицати на ефикасност екстракције применом водених раствора сурфактаната.
3. Екстракти добијени применом испитиваних типова сурфактаната ће имати различит квалитативни и квантитативни састав полифенола.
4. Израђени модели емулзија имаће адекватну физичку стабилност и погодне реолошке карактеристике.

Комисија сматра да су циљеви и хипотезе јасно и прецизно дефинисани, те у потпуности усклађени са формулацијама наведеним у пријави теме докторске дисертације. Дефинисани циљеви омогућавају доношење конкретних закључака, а хипотезе су јасно формулисане у односу на постављене циљеве истраживања, логичне и засноване на добро аргументованим основама.

У поглављу **Материјал и методе** детаљно су изнесени и описани материјал и методе употребљени у истраживању. На почетку поглавља дата је сорта грожђа од којег је добијен узорак комине коришћен у истраживању, те је описан начин добијања и складиштења комине. Дат је детаљан списак употребљених нејонских сурфактаната, затим су дати масени удели појединачних сурфактаната у смешама сурфактаната и описан начин припреме раствора сурфактаната који су коришћени за екстракцију, као и списак конвенционалних растварача који су употребљени као поредбени екстракциони медијуми. Прецизно су описане методе испитивања површинске активности појединачних сурфактаната и смеша сурфактаната. Дат је опис поступка екстракције, као и детаљан опис метода употребљених за процену ефикасности екстракције: прелиминарна (одређивање садржаја укупних фенола) и детаљна карактеризација екстраката полифенола (одређивање садржаја појединачних фенолних једињења високоефикасном течном хроматографијом), спектрофотометријско испитивање биолошког потенцијала екстраката (антиоксидативни капацитет екстраката - способност неутрализације *DPPH* слободних радикала и способност екстраката за инхибицију ксантин оксидазе), као и праћење величине мицела у растворима. Поступак израде контролних емулзија и емулзија са инкорпорираним екстрактима комине је прецизно описан, а детаљно су представљене и методе којима је праћена физичка стабилност (одређивање величине капи дисперзне фазе, микроскопска анализа и одређивање криминг индекса) и одређене реолошке карактеристике емулзија. Методе примењене за статистичку обраду добијених података, као и употребљени софтверски пакети наведени су у последњој целини поглавља.

Комисија сматра да су све примењене методе истраживања адекватне, савремене,

омогућавају добијање валидних научних резултата и погодне за проверу постављених хипотеза, као и да су описане јасно и детаљно чиме се у потпуности обезбеђује репродукција поступака за извођење испитивања. Статистичке методе које су примењене у раду омогућавају адекватно поређење добијених резултата.

Поглавље **Резултати и дискусија** је подељено у 5 целина, садржи 30 слика и 16 табела. Приказ и текстуална тумачења добијених резултата дати су на систематичан начин, логичким следом који прати претходно поглавље. Резултати су упоређени са резултатима претходних истраживања, а излагање је прегледно, уверљиво и написано на разумљив начин. На овај начин је дат потпуни увид у значај изведеног истраживања спрам постојећих информација. На почетку поглавља приказани су резултати одређивања критичних мицеларних концентрација и испитивања агрегационих својстава појединачних сурфактаната и одабраних смеша сурфактаната. Наредне целине су посвећене испитивању ефикасности конвенционалних растварача, водених раствора појединачних нејонских сурфактаната и водених раствора смеша сурфактаната у екстракцији полифенолних једињења из комине грожђа. Последња целина овог поглавља обухвата резултате одређивања карактеристика емулзија.

Комисија сматра да су резултати приказани на прегледан начин и јасно интерпретирани, да су добијени резултати у складу са постављеним циљевима, а да је дискусија свеобухватна, научно утемељена, критички постављена и указује на разумевање обрађене тематике.

У поглављу **Закључак** су на основу добијених резултата и дискусије логички изведени јасни, концизни, научно засновани и поуздани закључци.

Комисија сматра да су закључци јасно формулисани, таксативно и прегледно приказани, произилазе из постављених циљева и хипотеза дисертације и у сагласности су са примењеном методологијом и добијеним резултатима истраживања.

Поглавље **Литература** садржи списак 262 библиографске јединице, које су цитиране по Ванкуверским правилима на адекватан начин. Референце су актуелне и њихов одабир је примерен тематици која је предмет ове дисертације.

Комисија сматра да је литература цитирана у складу са важећим правилима цитирања, актуелна и у складу са темом и потребама дисертације.

Комисија позитивно оцењује све делове докторске дисертације.

VI СПИСАК НАУЧНИХ И СТРУЧНИХ РАДОВА КОЈИ СУ ОБЈАВЉЕНИ ИЛИ ПРИХВАЋЕНИ ЗА ОБЈАВЉИВАЊЕ НА ОСНОВУ РЕЗУЛТАТА ИСТРАЖИВАЊА У ОКВИРУ РАДА НА ДОКТОРСКОЈ ДИСЕРТАЦИЈИ:

Таксативно навести називе радова, где и када су објављени. Прво навести најмање један рад објављен или прихваћен за објављивање у складу са *Правилима докторских студија Универзитета у Новом Саду* који је повезан са садржајем докторске дисертације. У случају радова прихваћених за објављивање, таксативно навести називе радова, где и када ће бити објављени и приложити потврду уредника часописа о томе.

Истраживања која су урађена у оквиру докторске дисертације, верификована су у следећим публикацијама:

Радови објављени у врхунском међународном часопису – **M21**

Sazdanić D, Atanacković Krstonošić M, Ćirin D, Cvejić J, Abdulhakeem A, Galanakis M, et al. Non-ionic surfactants-mediated green extraction of polyphenols from red grape pomace. *J Appl Res Med Aromat Plants*. 2023;32:100439. (**M21**)

Atanacković Krstonošić M, **Sazdanić D**, Ćirin D, Maravić N, Mikulić M, Cvejić J et al. Aqueous solutions of non-ionic surfactant mixtures as mediums for green extraction of polyphenols from red grape pomace. *Sustain Chem Pharm*. 2023;33:101069. (**M21**)

Саопштења са међународног скупа штампана у изводу – **M34**

Sazdanić D, Atanacković Krstonošić M, Maravić N, Ćirin D, Mikulić M, Cvejić J, et al. Green extraction of polyphenols from red grape pomace by non-ionic surfactant mixtures. 31st International Conference on Polyphenols. 2023 July 3-6; Nantes, France. p. 233. (**M34**)

Sazdanić D, Atanacković Krstonošić M, Ćirin D, Mikulić M, Cvejić J, Krstonošić V. Characterization of grape pomace polyphenolic extracts obtained by aqueous solutions of non-ionic surfactants. 2nd International Conference on Advanced Production and Processing. 2022 October 20-22, Novi Sad, Serbia. p. 169. (**M34**)

Sazdanić D, Krstonošić V, Mikulić M, Cvejić J, Atanacković Krstonošić M. Surfactant-mediated green extraction of polyphenols from red grape pomace. 30th International Conference on Polyphenols. 2021 July 13-15; Turku, Finland. p. 359. (**M34**)

Саопштење са скупа националног значаја штампано у изводу – **M64**

Sazdanić D, Krstonošić V, Ćirin D, Mikulić M, Cvejić J, Atanacković Krstonošić M. The use of non-ionic surfactants for the extraction of polyphenols from wine byproducts. 2nd Scientific symposium SFUS. 2021 October 28; Belgrade, Serbia. *Arh Farm*. 71:S36–S37. (**M64**)

VII ЗАКЉУЧЦИ ОДНОСНО РЕЗУЛТАТИ ИСТРАЖИВАЊА:

На основу добијених резултата истраживања, формулисани су јасни закључци који дају одговоре на постављене циљеве и хипотезе:

1. Карактеризацијом екстраката комине грожђа добијених екстракцијом растворима нејонских сурфактаната утврђено је да ефикасност екстракције полифенола зависи од хемијске структуре примењених сурфактаната. Међу испитаним нејонским сурфактантима, највећу ефикасност су испољили *Brij S20* и триблок кополимер полксамер 407, а њихова ефикасност је била виша од чисте воде и етанола, а упоредива са ефикасношћу смеше воде и етанола (1:1). Такође, показано је да раствори бинарних смеша сурфактаната *Brij S20* и полксамера 407 испољавају већу ефикасност екстракције полифенола из комине грожђа у поређењу са растворима појединачних сурфактаната. Осим тога, закључено је да ефикасност екстракције зависи од састава бинарних смеша сурфактаната, при чему је највећа ефикасност постигнута смешама које су имале најниже вредности критичне мицеларне концентрације.
2. На ефикасност екстракције полифенола растворима појединачних нејонских сурфактаната и њихових смеша утичу следећи фактори: концентрација сурфактаната, киселост раствора, као и однос запремине екстракционог медијума и масе комине. Утврђено је да су оптимални услови екстракције концентрација од 3%, рН вредност 4 и

однос запремине екстракционог медијума и масе комине 100:1.

3. Варирањем типа и концентрације сурфактаната у воденим растворима, као и удела појединачних сурфактаната у смешама, добијени су екстракти различитих полифенолних профила, те су на основу хемијских структура сурфактаната и полифенола комине грожђа претпостављени механизми солубилизације полифенолних једињења.
4. Модели У/В емулзија израђени уз употребу макромолекуларног емулгатора поллоксамера 407 и смеша поллоксамера са нискомолекуларним сурфактантима *Brij S20* и *Tween 60* испољили су адекватну физичку стабилност током периода праћења од 14 дана, без појаве коалесценције капи унутрашње фазе. Све емулзије су показале псеудопластично протицање, а уочено је да реолошке карактеристике и криминг нестабилност емулзија зависе од удела макромолекуларног емулгатора. Инкорпорирање екстракта комине грожђа добијених применом раствора сурфактаната у континуалну фазу није имало утицаја на испитиване особине емулзија (дисперзионе особине, физичка стабилност и реолошке карактеристике).

Истраживањима спроведеним у оквиру ове докторске дисертације потврђена је способност водених раствора нејонских сурфактаната, као биокompatibilних и еколошки прихватљивих медијума, за екстракцију полифенола из нуспроизвода винске индустрије. Такође, утврђено је да инкорпорирање ових екстракта у емулзије типа уље у води не доводи до промена у реолошким карактеристикама или нарушавања физичке стабилности. Стога, овакви екстракти добијени „зеленом” методом могу се искористити за развој одговарајућих производа у фармацеутској, козметичкој или прехранбеној индустрији.

Комисија сматра да су формулисани закључци логично изведени из добијених резултата и јасно одражавају значај и научни допринос спроведеног истраживања.

VIII ОЦЕНА НАЧИНА ПРИКАЗА И ТУМАЧЕЊА РЕЗУЛТАТА ИСТРАЖИВАЊА:

Експлицитно навести позитивну или негативну оцену начина приказа и тумачења резултата истраживања.

Кандидат је у потпуности успешно обавио истраживања која су била предвиђена планом у пријави теме докторске дисертације. Добијени резултати истраживања су приказани јасно, систематично и прегледно. Табеле и графикони омогућавају увид у све добијене резултате. Подаци добијени у току истраживања обрађени су и анализирани помоћу адекватних статистичких тестова. Дискусија је заснована на добром познавању истраживане научне области, резултати су интерпретирани на адекватан начин, анализирани у контексту доступних научних сазнања у оквиру теме и повезани у целину са теоријским поставкама рада.

Провером рада на плагијаризам помоћу програмског пакета *iThenticate* (<https://www.ithenticate.com>) утврђен је проценат преклапања од 8% (текст докторске дисертације на српском језику и резиме на српском и енглеском језику), при чему се подударане односи на термилошке и методолошке фразе, које се уобичајено користе у области истраживања којој тематика дисертације припада. Увидом у извештај о тестирању на плагијаризам Комисија констатује да је кандидат адекватно цитирао коришћену литературу и да оригиналност добијених научних резултата и дискусије није упитна.

Комисија позитивно оцењује начин приказа и тумачења резултата истраживања.

IX КОНАЧНА ОЦЕНА ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ:

Експлицитно навести да ли дисертација јесте или није написана у складу са наведеним образложењем, као и да ли она садржи или не садржи све битне елементе. Дати јасне, прецизне и концизне одговоре на 3. и 4. питање:

1. Да ли је дисертација написана у складу са образложењем наведеним у пријави теме?

Дисертација је у потпуности написана у складу са предложеним истраживањима и образложењем наведеним у пријави теме.

2. Да ли дисертација садржи све битне елементе?

Дисертација садржи све неопходне елементе оригиналног научног рада, на основу којих би се истраживање могло поновити и који су неопходни за разумевање проблематике обрађене у самом раду. Дисертација је написана концизно, разумљиво и представља резултат самосталних истраживачких напора кандидата.

3. По чему је дисертација оригиналан допринос науци?

Докторска дисертација даје оригиналан научни допринос у погледу утврђивања ефикасне „зелене” методе екстракције полифенола из нуспроизвода винске индустрије применом биокомпатибилних и еколошки прихватљивих екстракционих медијума – водених раствора различитих типова нејонских сурфактаната и смеша сурфактаната. У циљу процене ефикасности екстракције одређени су садржај укупних фенола, садржај појединачних фенолних једињења, способност неутрализације *DPPH* слободних радикала, способност екстраката за инхибицију ксантин оксидазе и праћена је величина мицела у растворима и екстрактима. У оквиру дисертације утврђено је који типови нејонских сурфактаната и који састави смеша сурфактаната омогућавају најефикаснију екстракцију полифенола, установљено је да хемијска структура сурфактаната и удео појединачних сурфактаната у смешама одређују полифенолни профил екстраката и дат је предлог механизма солубилизације полифенолних једињења у мицелама. У оквиру дисертације први пут је испитан утицај директног инкорпорирања екстраката добијених применом водених раствора

сурфактаната у континуалну фазу на физичку стабилност и реолошке карактеристике емулзија типа уље у води.
4. Који су недостаци дисертације и какав је њихов утицај на резултат истраживања? Детаљним увидом Комисија није уочила формалне и/или суштинске недостатке који би могли утицати на резултате истраживања дисертације и/или умањити научну вредност докторске дисертације.
X ПРЕДЛОГ:
На основу наведеног, комисија предлаже:
а) да се докторска дисертација прихвати, а кандидату одобри одбрана; б) да се докторска дисертација врати кандидату на дораду (да се допуни односно измени); в) да се докторска дисертација одбије.
На основу укупне позитивне оцене докторске дисертације, Комисија за оцену докторске дисертације предлаже Наставно-научном већу Медицинског факултета и Сенату Универзитета у Новом Саду да се дисертација кандидата Дарије Сазданић под насловом „Карактеризација полифенола комине грожђа добијених екстракцијом воденим растворима нејонских сурфактаната и примена екстраката у изради емулзија” прихвати и стави у даљи поступак, а кандидату одобри спровођење поступка јавне одбране.

Место и датум: Нови Сад, 15.08.2023.

1. Љиљана Гојковић Букарица,
редовни професор
_____ , председник

2. Јелена Хелен Цвејић, редовни
професор
_____ , члан

3. Дејан Ћирин, доцент
_____ , члан

НАПОМЕНА: Члан комисије који не жели да потпише извештај јер се не слаже са мишљењем већине чланова комисије, дужан је да унесе у извештај образложење односно разлоге због којих не жели да потпише извештај и да исти потпише.