

TEHNOLOŠKO-METALURŠKI
FAKULTET

35/79
(Broj zahteva)

29.03.2013.
(Datum)

UNIVERZITET U BEOGRADU

Veće naučnih oblasti tehničkih nauka
(Naziv veća naučne oblasti i kome se
zahtev upućuje)

Z A H T E V
za davanje saglasnosti na predlog teme doktorske disertacije

Molimo da, shodno članu 46. st. 5. tačl. 3 Statuta Univerziteta u Beogradu („Glasnik Univerziteta“, broj 131/06), date saglasnost na predlog teme doktorske disertacije:

**„DOBIJANJE I KARAKTERISANJE NANOKOMPOZITNIH HIDROGELOVA NA
BAZI ALGINATA I NANOČESTICA SREBRA ZA PRIMENU U BIOMEDICINI“**
(pun naziv predložene teme doktorske disertacije)

NAUČNA OBLAST: HEMIJA I HEMIJSKA TEHNOLOGIJA

PODACI O KANDIDATU:

1. Ime, ime jednog od roditelja i prezime kandidata:

JASMINA (Jovan) STOJKOVSKA

2. Naziv i sedište fakulteta na kome je stekao visoko obrazovanje: Univerzitet u Beogradu-Biološki
fakultet

3. Godina diplomiranja: 2004

4. Naziv magistarske teze kandidata: „**Ispitivanje biomaterijala i bioreaktorskih uslova koji imitiraju
in vivo sredinu za inženjerstvo tkiva hrskavice i kosti**“

5. Naziv fakulteta na kome je magistarska teza odbranjena: Univerzitet u Beogradu-Tehnološko-
metalurški fakultet

6. Godina odbrane magistarske teze: 2010

Obaveštavamo Vas da je Nastavno-naučno veće,

(naziv nadležnog tela Fakulteta)

na sednici održanoj 28.03.2013. godine razmotrilo predloženu temu i zaključilo da je tema podobna za izradu doktorske disertacije.

DEKAN FAKULTETA

Prof. dr Đorđe Janačković

Prilog: 1. Predlog teme doktorske disertacije sa obrazloženjem.

2. Akt nadležnog tela fakulteta o podobnosti teme za izradu doktorske disertacije.

3. Podaci o mentoru

Na osnovu čl. 128. Zakona o visokom obrazovanju, čl. 129. Statuta TMF-a, na sednici Nastavno-naučnog veća Tehnološko-metalurškog fakulteta od 28.03.2013. godine, doneta je

O D L U K A

o imenovanju Komisije za ocenu naučne zasnovanosti teme doktorske disertacije

Imenuje se Komisija za ocenu naučne zasnovanosti teme *doktorske disertacije* koju je podnela **mr JASMINA STOJKOVSKA, dipl. molekularni biolog i fiziolog**, pod nazivom „**DOBIJANJE I KARAKTERISANJE NANOKOMPOZITNIH HIDROGELOVA NA BAZI ALGINATA I NANOČESTICA SREBRA ZA PRIMENU U BIOMEDICINI**“, u sastavu:

Za mentora se određuje: dr Bojana Obradović, red. prof. TMF.

Odluku dostaviti: Veću naučnih oblasti na saglasnost, kandidatu, mentoru, Službi za nastavno studentske poslove i arhivi Fakulteta.

D E K A N

Prof. dr Đorđe Janačković

ПОДАЦИ О МЕНТОРУ

за кандидата мр Јасмину Стојковску

Име и презиме ментора: Бојана Обрадовић

Звање: редовни професор

Списак радова који квалификују ментора за вођење докторске дисертације:

1. Jovanovic Z, Radosavljevic A, Kacarevic-Popovic Z, Stojkovska J, Peric-Grujic A, Ristic M, Matic IZ, Juranic ZD, **Obradovic B**, Miskovic-Stankovic V, “Bioreactor validation and biocompatibility of Ag/poly(N-vinyl-2-pyrrolidone) hydrogel nanocomposites”, *Colloid Surface B*, **2013**, **105**, 230-235, **2013**, ISSN 0927-7765, IF 2011 = 3.456
2. Jovanovic M, Rajic N, **Obradovic B**, “Novel kinetic model of the removal of divalent heavy metal ions from aqueous solutions by natural clinoptilolite”, *J Hazard Mater*, **233-234**, 57-64, **2012**. ISSN 0304-3894, IF 2011 = 4.173
3. Jovanovic Z, Stojkovska J, **Obradovic B**, Miskovic-Stankovic V, “Alginate hydrogel microbeads incorporated with Ag nanoparticles obtained by electrochemical method”, *Mat.Chem.Phys.*, **133**, 182–189, **2012**. ISSN 0254-0584, IF 2011 = 2.234.
4. **Obradovic B**, Stojkovska J, Jovanovic Z, Miskovic-Stankovic V, “Novel alginate based nanocomposite hydrogels with incorporated silver nanoparticles”, *J Mater Sci: Mater Med.*, **23** (1), 99-107, **2012**. ISSN 0957-4530, IF 2011: 2.316
5. Stojkovska J., Bugarski B., **Obradovic B.**, “Evaluation of alginate hydrogels under in vivo – like bioreactor conditions for cartilage tissue engineering”, *J Mater Sci: Mater Med.*, **21**(10), 2869-2879, **2010**. ISSN 0957-4530, IF 2010: 2.325

Заокружити одговарајућу опцију (А, Б, В или Г):

А) У случају менторства дисертације на докторским студијама у групацији техникотехнолошких, природно-математичких и медицинских наука ментор треба да има најмање три рада са SCI, SSCI, AHCI или SCIE листе, као и Math-Net.Ru листе.

Б) У случају менторства дисертације на докторским студијама у групацији друштвено-хуманистичких наука ментор треба да има најмање три рада са релевантне листе научних часописа (Релевантна листа научних часописа

обухвата SCI, SSCI, AHCI и SCIE листе, као и ERIH листу, листу часописа које је Министарство за науку класификовало као M24 и додатну листу часописа коју ће, на предлог универзитета, донети Национални савет за високо образовање. Посебно се вреднују и монографије које Министарство науке класификује као M11, M12, M13, M14, M41 и M51.)

В) У случају израде докторске дисертације према ранијим прописима за кандидате који су стекли академски назив магистра наука ментор треба да има пет радова (референци) које га, по оцени Већа научних области, квалификују за ментора односне дисертације.

Г) У случају да у ужој научној области нема квалификованих наставника, приложити одлуку Већа докторских студија о именовању редовног професора за ментора.

ДЕКАН ФАКУЛТЕТА

Датум: 27.03.2013.

М.П.

Проф. др Ђорђе Јанаћковић

**NASTAVNO-NAUČNOM VEĆU
TEHNOLOŠKO-METALURŠKOG FAKULTETA
UNIVERZITETA U BEOGRADU**

Na sednici Nastavno-naučnog veća Tehnološko-metalurškog fakulteta održanoj 31.01.2013. godine imenovani smo za članove Komisije za ocenu naučne zasnovanosti teme doktorske disertacije Mr Jasmine Stojkovske, dipl. molekularnog biologa i fiziologa pod nazivom:

Dobijanje hidrogelova na bazi alginata sa inkorporisanim nanočesticama srebra i karakterisanje u *in vitro* i *in vivo* uslovima

Komisija smatra da je naslov teme potrebno izmeniti i predlaže Nastavno-naučnom veću Tehnološko-metalurškog fakulteta izmenjeni naslov teme:

Dobijanje i karakterisanje nanokompozitnih hidrogelova na bazi alginata i nanočestica srebra za primenu u biomedicini

O predloženoj temi i njenoj naučnoj zasnovanosti podnosimo sledeći

I Z V E Š T A J

1. PODACI O KANDIDATU

1.1 Biografski podaci

Jasmina Pavić, udata Stojkovska, je rođena 01.03.1979. godine u Beogradu. Gimnaziju u Obrenovcu, prirodno - matematički smer, završila je 1998.godine. Iste godine upisala je studije na Biološkom fakultetu, Univerzitet u Beogradu, smer molekularna biologija i fiziologija. Studije je završila u junu 2004.godine sa srednjom ocenom 8,89 i ocenom 10 na diplomskom ispitu. Školske 2005/06. godine upisala je poslediplomske studije, odsek Biohemijsko inženjerstvo, na Tehnološko-metalurškom fakultetu, Univerziteta u Beogradu. U oktobru 2010. godine odbranila je magistarsku tezu pod nazivom "Ispitivanje biomaterijala i biorektorskih uslova koji imitiraju *in vivo* sredinu za inženjerstvo tkiva hrskavice i kosti" i stekla zvanje magistar tehničkih nauka.

U zvanje istraživač-pripravnik izabrana je 25. maja 2006. godine, a u zvanje istraživač-saradnik izabrana je 22. decembra 2010. godine. Od 1. septembra 2006. godine zaposlena je na Tehnološko-metalurškom fakultetu Univerziteta u Beogradu.

Do sada je Jasmina Stojkovska učestvovala u realizaciji 1 međunarodnog naučno-istraživačkog projekta "*Biomimetični biorektorski sistemi za primenu u biomedicini - BIOMIMETIKA*", Eureka 6749! (2012-2015) i 3 naučno-istraživačka projekta finansiranih od nadležnog Ministarstva Republike Srbije: "*Interakcija imobilisanih ćelija, tkiva i biološki aktivnih molekula u biorektorskim sistemima*" 142075-MNRS (2006-2010), "*Sinteza, razvoj tehnologija dobijanja i primena nanostrukturnih multifunkcionalnih materijala definisanih svojstava*" 45019-MNRS (2011-2014) i "*Razvoj novih inkapsulisanih i enzimskih tehnologija za proizvodnju biokatalizatora i biološki aktivnih komponenti hrane u cilju povećanja njene konkurentnosti, kvaliteta i bezbednosti*" 46010-MNRS (2011-2014). Takođe, učesnik je međunarodne COST akcije pod nazivom "*From nano to macro biomaterials (design, processing, characterization, modeling) and applications to stem cells regenerative orthopedic and dental medicine (NAMABIO)*" (COST Action MP1005, 2011-2015).

Pohađala je međunarodne letnje škole "*International Summer School on Cell and Tissue Engineering*", 2006, u Beogradu, u organizaciji Tehnološko-metalurškog fakulteta, Univerziteta u Beogradu, "*International Summer School on Advanced Biomedical Technologies for Treatment of Osteochondral Defects*", 2008, i "*Stem Cells and Regenerative Medicine*", 2009, u Piranu, Slovenija, u organizaciji Tehnološko-metalurškog fakulteta Univerziteta u Beogradu, Centra za transfuziju krvi Republike Slovenije, Nacionalnog instituta za biologiju Republike Slovenije i Međunarodnog društva *Tissue Engineering and Regenerative Medicine International Society*, kao i "*Biopolymers as constituents of novel biocomposites*", 2010, u Beogradu, Srbija, u organizaciji Tehnološko-metalurškog fakulteta, Univerziteta u Beogradu. Pohađala je treninge u organizaciji Privredne komore Srbije i Fakulteta tehničkih nauka Univerziteta u Novom Sadu, u okviru Takmičenja za najbolju tehnološku inovaciju u Srbiji, 2011 i 2012, kao i treninge pod nazivom "*Kako da započnem sopstveni biznis*", 2011, u organizaciji Poslovno-tehnološkog inkubatora tehničkih fakulteta Beograd. Takođe, pohađala je i seminar "*Uspešno licenciranje tehnologije*", 2012, u organizaciji Zavoda za intelektualnu svojinu Republike Srbije, kao i radionice pod nazivom "*Collaborating with industry: IPR issues and model contract agreements*", 2012, u organizaciji *Deutsche Gesellschaft für Internationale Zusammenarbeit* (GIZ) GmbH i Nemačkog saveznog ministarstva za ekonomsku saradnju i razvoj (BMZ).

Kao član tima KreativTeh dobitnik je dve Zlatne medalje sa likom Nikole Tesle na Međunarodnoj izložbi pronalazaka, novih tehnologija i industrijskog dizajna "Pronalazaštvo-Beograd 2011" i "Pronalazaštvo-Beograd 2012". Takođe, kao član tima KreativTeh dobitnik je prve nagrade na Takmičenju za najbolju tehnološku inovaciju u Srbiji 2011. godine Ministarstva prosvete i nauke Republike Srbije u kategoriji Inovativne ideje, kao i nagrade za najbolji ženski tim u okviru istog takmičenja 2012. godine u kategoriji Realizovane inovacije.

Jasmina Stojkowska je član međunarodnog društva *Tissue Engineering & Regenerative Medicine International Society*, *TERMIS*.

Govori engleski jezik.

1.2 Stečeno naučnoistraživačko iskustvo

Naučno-istraživački rad Jasmine Stojkovske je u oblasti biomedicinskog inženjerstva i odnosi se na razvoj novih tehnologija i proizvoda namenjenih prvenstveno primenama u inženjerstvu tkiva i regenerativnoj medicini. Pri tome su istraživanja usmerena na razvoj novih antimikrobnih biomaterijala i biorektorskih sistema koji podražavaju prirodnu *in vivo* sredinu za primenu u inženjerstvu tkiva hrskavice i kosti ali i za evaluaciju biomaterijala i predviđanju njihovog ponašanja nakon implantacije *in vivo*.

Jasmina Stojkowska je u okviru poslediplomskih studija na odseku Biohemijско inženjerstvo, na Tehnološko-metalurškom fakultetu položila sve ispite sa prosečnom ocenom 9,78, a istraživanja u okviru izrade magistarske teze je izvodila pod mentorstvom prof. dr Bojane Obradović. Cilj magistarske teze je bio ispitivanje i primena novog, protočnog, biomimičnog bioreaktora sa mehaničkom stimulacijom kultivisanog tkiva za evaluaciju alginatnih hidrogelova za inženjerstvo tkiva hrskavice. Novi bioreaktor je omogućio ispitivanje biomaterijala odnosno kultivaciju tkiva i tkivnih ekvivalenata u uslovima koji se mogu podesiti da imitiraju prirodnu *in vivo* sredinu tkiva artikularne hrskavice ili tkiva kosti. Pri tome je omogućeno praćenje biomehaničkih karakteristika biomaterijala odnosno kultivisanog tkiva u toku dugoročnih višenedeljnih ispitivanja. Dobijeni rezultati u ovoj magistarskoj tezi su ukazali da je ispitivanje biomehaničkih karakteristika biomaterijala koji se primenjuju u inženjerstvu tkiva veoma važno, naročito u kultivaciji kada dolazi do promena usled sinteze ekstracelularnog matriksa i degradacije biomaterijala. Magistarska teza je dala značajan doprinos razvoju novih, sofisticiranih i automatizovanih biorektorskih

sistema koji omogućavaju karakterizaciju biomaterijala pod uslovima relevantnim za prirodnu fiziološku sredinu ćelija i tkiva što predstavlja, kako fundamentalni doprinos naukama o inženjerstvu materijala i biologiji ćelija, tako i praktični doprinos razvoju novih i pouzdanih medicinskih proizvoda uz smanjenje obima neophodnih istraživanja na životinjama.

Jasmina Stojkowska je magistarsku tezu pod nazivom "Ispitivanje biomaterijala i bioreaktorskih uslova koji imitiraju in vivo sredinu za inženjerstvo tkiva hrskavice i kosti" odbranila 4. oktobra 2010. godine. Iz ove magistarske teze proistekao je jedan rad u vrhunskom međunarodnom časopisu (rad 1.1), dva rada saopštena na međunarodnim skupovima štampana u izvodu (radovi 2.1 i 2.2) i dva rada saopštena na nacionalnim skupovima štampana u izvodu (radovi 3.1 i 3.2).

Jasmina Stojkowska je do sada objavila sedam radova u naučnim časopisima, od čega pet u vrhunskim međunarodnim časopisima i dva rada u međunarodnim časopisima, 31 naučno saopštenje u zbornicima međunarodnih (18) i nacionalnih skupova (13), i koautor je na jednoj patentnoj prijavi.

Objavljeni naučni radovi i saopštenja

1. Radovi objavljeni u časopisima međunarodnog značaja – M20

1.1. Rad u vrhunskom međunarodnom časopisu – M21

- 1.1. **Stojkowska J.**, Bugarski B., Obradovic B., "Evaluation of alginate hydrogels under in vivo – like bioreactor conditions for cartilage tissue engineering", *J Mater Sci: Mater Med.*, **21**(10), 2869-2879, **2010**. ISSN 0957-4530, IF 2010: 2.325
- 1.2. Jovanovic Z, Krkljes A, **Stojkowska J**, Tomic S, Obradovic B, Miskovic-Stankovic V, Kacarevic-Popovic Z, "Synthesis and characterization of silver/poly(N-vinyl-2-pyrrolidone) hydrogel nanocomposite obtained by in situ radiolytic method", *Radiat Phys Chem.*, **80** (11), 1208-1215, **2011**. ISSN 0969-806X, IF 2011: 1.227
- 1.3. Obradovic B, **Stojkowska J**, Jovanovic Z, Miskovic-Stankovic V, "Novel alginate based nanocomposite hydrogels with incorporated silver nanoparticles", *J Mater Sci: Mater Med.*, **23** (1), 99-107, **2012**. ISSN 0957-4530, IF 2011: 2.316
- 1.4. Jovanovic Z, **Stojkowska J**, Obradovic B, Miskovic-Stankovic V, "Alginate hydrogel microbeads incorporated with Ag nanoparticles obtained by electrochemical method", *Mat.Chem.Phys.*, **133**, 182–189, **2012**. ISSN 0254-0584, IF 2011 = 2.234.
- 1.5. Jovanovic Z, Radosavljevic A, Kacarevic-Popovic Z, **Stojkowska J**, Peric-Grujic A, Ristic M, Matic IZ, Juranic ZD, Obradovic B, Miskovic-Stankovic V, "Bioreactor validation and biocompatibility of Ag/poly(N-vinyl-2-pyrrolidone) hydrogel nanocomposites", *Colloid Surface B*, **105**, 230-235, **2013**, ISSN 0927-7765, IF 2011 = 3.456

1.2. Rad u međunarodnom časopisu – M23

- 1.6. Mitrovic D., **Stojkowska J.**, Obradovic B., Ispitivanje mogućnosti kontrolisane razgradnje alginatnih mikročestica, *Hem. Ind.*, **64**(4), 253-263, **2010**. ISSN 0367-598X, IF 2010 = 0.137
- 1.7. **Stojkowska J.**, Zvicer J., Jovanovic Z., Miskovic-Stankovic V., Obradovic B., Controlled production of alginate nanocomposites with incorporated silver nanoparticles aimed for biomedical applications, *J. Serb. Chem. Soc*, **77**(12), 1709–1722, **2012**. ISSN 0352-5139, IF 2011= 0.879

2. Zbornici međunarodnih naučnih skupova – M30

2.1. Saopštenje sa međunarodnog skupa štampano u izvodu – M34

- 2.1. Obradovic, B., **Stojkovska, J.**, Mitrovic, D., Bugarski, B., Controlled Studies of alginate hydrogels under biomimetic bioreactor conditions for cartilage tissue engineering, Tissue Engineering and Regenerative Medicine International Society-EU Chapter Meeting 2010 (TERMIS-EU 2010), 13-17.06.2010, Galway, Ireland, p. 141
- 2.2. **Stojkovska J.**, Jovanovic Z, Kostic D., Miskovic-Stankovic V., Obradovic B., Bioreactor characterization of novel alginate nanocomposites for biomedical applications, Book of Abstract, The twelfth annual conference "YUCOMAT 2010", Herceg Novi, Montenegro, 06-10.09.2010. p. 170
- 2.3. Jovanovic Z., **Stojkovska J.**, Obradovic B., Miskovic-Stankovic V., The investigation of mechanical properties in bioreactor conditions of electrochemically synthesized silver/poly(n-vinyl-2-pyrrolidone) nanocomposites, BOOK of abstracts, Atelier scientifique Nouveaux Matériaux pour la Reconnaissance Electrochimique des Minéraux et des Espèces Biologiques « NOMARES » Juin 18-19.2010, Bucarest, ROUMANIE, P12, page 55.
- 2.4. Obradovic B., **Stojkovska J.**, Jovanovic Z., Miskovic-Stankovic V., Bioreactor Studies of Alginate Hydrogels for Potential Applications in Biomedicine, 14th International Biotechnology Symposium and Exhibition: Biotechnology for the Sustainability of Human Society, 14-18 September, 2010, Rimini, Italy, on CD: P-M.46, doi:10.1016/j.jbiotec.2010.09.634, Special Abstracts / *J Biotechnol.* **150**, S443-S443, 2010
- 2.5. Jevremovic I., Jovanovic Z., **Stojkovska J.**, Obradovic B., Vukasinovic-Sekulic M., Peric-Grubic A., Ristic M., Miskovic-Stankovic V., Electrochemically synthesized Ag/PVP nanocomposites for medical applications, International Workshop on Processing of Nanostructured Ceramics, Polymers, and Composites, TMF, Belgrade 2010, Book of Abstracts, P7, p. 51.
- 2.6. **Stojkovska J.**, Jovanovic Z, Zvicer J., Jevremovic I., Miskovic-Stankovic V., Obradovic B., Studies of alginate solutions and hydrogels containing silver nanoparticles, International Workshop on Processing of Nanostructured Ceramics, Polymers, and Composites, TMF, Belgrade 2010, Book of Abstracts, P24, p. 68.
- 2.7. **Stojkovska J.**, Jovanović Z., Zvicer J., Kostic D., Vukasinovic-Sekulic M., Miskovic-Stankovic V., Obradovic B., Characterization of novel alginate nanocomposites with silver nanoparticles for biomedical applications, Annual meeting of the European Chapter of the Tissue Engineering and Regenerative Medicine International Society (TERMIS), Granada, Spain, 2011, *Histology and histopathology, Cellular and Molecular Biology*, 26 (supplement 1) pp. 272-273.
- 2.8. Obradovic B., **Stojkovska J.**, Kostic D., Integrating biomimetic bioreactor conditions and alginate microbeads to induce formation of cartilaginous tissue constructs, Annual meeting of the European Chapter of the Tissue Engineering and Regenerative Medicine International Society (TERMIS), Granada, Spain, 2011, *Histology and histopathology, Cellular and Molecular Biology*, 26 (supplement 1) p. 88.
- 2.9. Obradovic B., **Stojkovska J.**, Jovanovic Z., Miskovic-Stankovic V., Novel hydrogel nanocomposites based on alginate and silver nanoparticles, 24th European Conference on Biomaterials, *The Cycle of Biomaterials – Back to our Roots*, September 2011, Dublin, Ireland, Book of Abstracts, poster/rapid fire presentation VII – 324.

- 2.10. **Stojkovska J.**, Zvicer J., Kostic D., Obradovic B., Biomechanical properties of alginate hydrogels in a biomimetic bioreactor for cartilage tissue engineering, September 2011, Dublin, Ireland, Book of Abstracts, poster/rapid fire presentation II – 257.
- 2.11. Jovanovic Z., **Stojkovska J.**, Obradovic B., Miskovic-Stankovic V., Silver/alginate nanocomposites: the stabilization of silver nanoparticles and biomedical potential of silver/alginate microbeads, 2nd International Workshop on Characterization, Properties and Applications of Nanostructured Ceramics, Polymers and Composites, TMF, Belgrade 2011, Book of Abstracts, P7, p. 37.
- 2.12. Obradovic B., **Stojkovska J.**, Jovanovic Z, Nemet M., Miskovic-Stankovic V., Production of novel hydrogel nanocomposites based on alginate and silver nanoparticles aimed for biomedical applications, 2nd International Workshop on Characterization, Properties and Applications of Nanostructured Ceramics, Polymers and Composites, TMF, Belgrade 2011, Book of Abstracts, P21, p. 51.
- 2.13. Jovanovic, Z., **Stojkovska, J.**, Vukasinovic-Sekulic, M., Matic, I., Juranic, Z., Obradovic, B., Miskovic-Stankovic, V., “*In vitro* investigation of cytotoxicity and antimicrobial activity of silver/alginate nanocomposite microbeads”, 3rd TERMIS World Congress, Vienna, Austria, September 5-8, 2012, 33.P01, *Journal of Tissue Engineering and Regenerative Medicine* 2012, 6 (suppl.1), p. 218.
- 2.14. Obradovic, B., **Stojkovska, J.**, Madzovska, I., Kostic, D., Vidovic, S., Jovanovic, Z., Vukasinovic-Sekulic, M., Miskovic-Stankovic, V., “Versatile use of biomimetic bioreactors for functional evaluation of nanocomposite alginate based hydrogels”, 3rd TERMIS World Congress, Vienna, Austria, September 5-8, 2012, 55.P07, *Journal of Tissue Engineering and Regenerative Medicine* 2012, 6 (suppl. 1), p. 334.
- 2.15. Vidovic, S., Zvicer, J., **Stojkovska, J.**, Miskovic-Stankovic, V., Obradovic, B., “Nanocomposite microfibers based on alginate and PVA hydrogels with incorporated silver nanoparticles”, 3rd TERMIS World Congress, Vienna, Austria, September 5-8, 2012, 29.P18, *Journal of Tissue Engineering and Regenerative Medicine* 2012, 6 (suppl. 1), p. 189.
- 2.16. Obradovic B, **Stojkovska J**, Vidovic S, Kostic D, Madzovska I, Jovanovic Z, Vukasinovic-Sekulic M, Miskovic-Stankovic M, “Novel Ag/alginate nanocomposite hydrogels for potential biomedical applications”, Programme & Book of Abstracts, First International Conference on Processing, characterisation and application of nanostructured materials and nanotechnology, NanoBelgrade 2012, Belgrade, Serbia, September 26-28, 2012, p. 66.
- 2.17. Jovanovic Z, **Stojkovska J**, Nemet M, Obradovic B, Miskovic-Stankovic V, „The electrochemical synthesis of silver nanoparticles in polymer hydrogel networks“ Programme & Book of Abstracts, First International Conference on Processing, characterisation and application of nanostructured materials and nanotechnology, Belgrade, NanoBelgrade 2012, Serbia, September 26-28, 2012, p. 67.
- 2.18. Vidovic S, Stevanovic M, **Stojkovska J**, Vukasinovic-Sekulic M, Obradovic B, “Ag/alginate nanocomposite hydrogels in different forms for potential biomedical applications” COST Action MP1005, 2nd Joint Meeting, Programme & Book of Abstracts, Vienna, Austria, September 4-5, 2012, pp. 39-40.

3. Zbornici skupova nacionalnog značaja – M60

3.1. Saopštenje sa skupa nacionalnog značaja štampano u izvodu – M64

- 3.1. **Stojkovska J.**, Nikolic N., Mojsilovic S., Bugarski D., Obradovic B., Cartilage tissue engineering studies in a bioreactor with mechanical stimulation, Book of Abstracts, Cistije Tehnologije i novi materijali – put u održivi razvoj (Cleaner

Technologies and New Materials – the Way to Sustainable Development), Belgrade, Serbia, November 27-28, 2008, p. 71.

- 3.2. Mitrović D., **Stojkovska J.**, Obradović B., Ispitivanje razgradnje alginatnih mikročestica pod kontrolisanim uslovima, Knjiga apstrakata, Osmo konferencija mladih istraživača Nauka i inženjerstvo novih materijala, Beograd, 21.-23.12.2009., p. 23.
- 3.3. **Stojkovska J.**, Bugarski B., Obradović B., Evaluacija alginatnih hidrogelova u bioreaktoru sa mehaničkom stimulacijom u uslovima koji imitiraju prirodnu *in vivo* sredinu, Knjiga apstrakata, Osmo konferencija mladih istraživača Nauka i inženjerstvo novih materijala, Beograd, 21.-23.12.2009., p. 22.
- 3.4. Jovanović Ž., **Stojkovska J.**, Obradović B., Perić-Grujić A., Ristić M., Matić I., Juranić Z., Mišković-Stanković V., Ag/poli(N-vinil-2-pirolidon) nanokompozitni biomaterijal: ponašanje u bioreaktoru, kinetika otpuštanja srebra i citotoksičnost, Knjiga apstrakata, Osmo konferencija mladih istraživača Nauka i inženjerstvo novih materijala, Beograd, 21.-23.12.2009., p. 22.
- 3.5. Jevremovic I, Jovanovic Z, Krkljes A, **Stojkovska J**, Obradovic B, Vukasinovic-Sekulic M, Kacarevic-Popovic Z, Miskovic-Stankovic V, "Srebro/poli(N-vinil-2-pirolidon) nanokompozitni biomaterijal: poredjenje elektrohemijaskog i radijaciono-hemijaskog postupka sinteze", Biotehnologija za održivi razvoj, TMF, Beograd, 2010, Knjiga izvoda radova, 94-95.
- 3.6. Zvicer J, **Stojkovska J**, Obradović B., Evaluation of alginate hydrogels in a biomimetic bioreactor applying dynamic compression, Ninth Young Researchers Conference *Materials Sciences and Engineering*, Beograd, 20.-22.12.2010., p. 13.
- 3.7. **Stojkovska J**, Jovanović Ž, Kostić D, Zvicer J, Jevremović I, Vukašinović-Sekulić M, Mišković-Stanković V, Obradović B., Evaluation of novel alginate nanocomposites for biomedical applications, Ninth Young Researchers Conference *Materials Sciences and Engineering*, Beograd, 20.-22.12.2010., p. 13.
- 3.8. Jevremović I, Jovanović Ž, **Stojkovska J**, Obradović B., Vukašinović-Sekulić M, Perić-Grujić A, Ristić M, Mišković-Stanković V, Investigation of electrochemically synthesized Ag/PVP nanocomposites: Biomimetic approach, Ninth Young Researchers Conference *Materials Sciences and Engineering*, Beograd, 20.-22.12.2010., p. 14.
- 3.9. Kostić D, **Stojkovska J**, Obradović B., Alginate microbeads as cell supports in a biomimetic bioreactor for cartilage tissue engineering, Ninth Young Researchers Conference *Materials Sciences and Engineering*, Beograd, 20.-22.12.2010., p. 17.
- 3.10. Nemet M., **Stojkovska J.**, Jovanović Ž., Mišković-Stanković V., Obradović B., Production and characterization of hydrogel nanocomposites based on alginate and poly(vinyl alcohol) with incorporated silver nanoparticles, Tenth Young Researchers Conference – Materials Science and Engineering, SASA, Belgrade 2011, Serbia, Book of Abstracts, II/8, p. 4.
- 3.11. Jovanović Ž., **Stojkovska J.**, Vukašinović-Sekulić M., Matić I., Juranić Z., Obradović B., Mišković-Stanković V., Silver/alginate nanocomposites: Biomedical potential of silver/alginate microbeads, Tenth Young Researchers Conference – Materials Science and Engineering, SASA, Belgrade 2011, Serbia, Book of Abstracts, II/8, p. 10.
- 3.12. Jovanovic Z, **Stojkovska J**, Krkljes A, Bibic N, Obradovic B, Kacarevic-Popovic Z, Miskovic-Stankovic V, „Uticaj vrste polimera na oblik i velicinu nanocestica srebra dobijenih elektrohemijaskom sintezom“, XLIX Savetovanje Srpskog hemijaskog drustva, Kragujevac, 2011, Zbornik radova (CD Rom), 60-63.
- 3.13. **Stojkovska J**, Jovanovic Z, Kostic D, Vukasinovic-Sekulic M, Miskovic-

Stankovic V, Obradovic B, "Evaluation of novel Ag/alginate microbeads for potential biomedical applications", 11th Young Researchers Conference – Materials Science and Engineering, SASA, Belgrade 2012, Serbia, Book of Abstracts, TM5, p. 47

Patentne prijave

Obradović B., Mišković-Stanković V., Jovanović Ž., **Stojkovska J.**, Dobijanje mikročestica hidrogela alginata sa inkorporisanim nanočesticama srebra, patentna prijava br. P-2010/0499, Zavod za intelektualnu svojinu Republike Srbije, od 17.11.2010.

1.3 Ocena podobnosti kandidata za rad na predloženoj temi

Na osnovu biografskih podataka i oblasti iz koje je urađen magistarski rad kandidata, dosadašnjeg iskustva u istraživanjima iz oblasti biohemijskog i biomedicinskog inženjerstva, kao i objavljenih radova, Komisija ocenjuje da je Mr Jasmina Stojkovska pokazala izuzetnu sklonost i sposobnost za bavljenje naučno-istraživačkim radom i da ispunjava sve neophodne uslove za rad na predloženoj temi doktorske disertacije.

2. PREDMET I CILJ ISTRAŽIVANJA

Predmet istraživanja u okviru izrade predložene doktorske disertacije je razvoj novih nanokompozitnih biomaterijala sa antimikrobnim svojstvima na bazi alginatnih hidrogelova i nanočestica srebra za potencijalnu primenu u biomedicini. Posednjih decenija zapažen je konstantan porast broja mikroorganizama rezistentnih na postojeće antibiotike što postaje ozbiljan klinički problem (Monteiro i sar., 2009). Srebro je sa druge strane, od davnina poznato po svojoj antimikrobnoj aktivnosti što je izazvalo ponovni interes naučne javnosti za ispitivanje mogućnosti medicinske primene srebra kao antimikrobnog agensa (Bhattacharya i Mukherjee, 2008, Armentano i sar., 2010). Pri tome je utvrđeno da su nanočestice srebra čak i potentnije od jonskog oblika inhibirajući rast i proliferaciju različitih bakterija i eukariotskih mikroorganizama. Međutim, jedan od ključnih problema za primenu nanočestica srebra je njihova tendencija ka aglomeraciji, čime se umanjuje njihova aktivnost. Jedan od načina za prevazilaženje ovog problema je stabilizacija nanočestica u rastvorima ili hidrogelovima polimera. Pri tome se za stabilizaciju nanočestica primenom polimera koriste sledeća tri pristupa: (i) redukcija jona srebra i dobijanje nanočestica u rastvoru polimera (Abou El-Nour i sar., 2010), (ii) *in situ* sinteza nanočestica unutar polimerne matrice hidrogela (Sharma i sar., 2009) i (iii) sinteza ili deponovanje nanočestica na površini polimernih vlakana (Bhattacharya i Mukherjee, 2008). Posebna pogodnost polimera je mogućnost dobijanja različitih oblika, a zavisno od strukture i vrste imobilizacije nanočestica, moguće je trenutno ili produženo otpuštanje nanočestica na kontrolisani način. Neki od široko izučavanih polimera za primenu u biomedicini generalno, kao i u kombinaciji sa nanočesticama srebra su alginat, hitozan, polivinil alkohol (PVA) i poli(*N*-vinil-2-pirolidon) (PVP) (Sharma i sar., 2009, Armentano i sar., 2010). Alginat je posebno atraktivan biomaterijal jer predstavlja prirodan linearni kopolimer koji lako formira hidrogelove u prisustvu dvovalentnih katjona. Ovi hidrogelovi su biokompatibilni i biodegradabilni i već u medicinskoj primeni kao nosači lekova i transplantiranih ćelija, a naročito, kao obloge za rane (Qin, 2005, Augst i sar., 2006, Wiegand i sar., 2009). Obloge za rane bazirane na alginatu i to, najčešće hidrogelu kalcijum-alginata, omogućavaju pogodnu sredinu u oštećenom tkivu usled biokompatibilnosti i velike sorpcione moći čime se reguliše nivo vlage u rani. Dodatak srebra oblogama za rane širi funkcionalnost obloga za rane obezbeđujući i antimikrobnu aktivnost tako da je razvijen niz proizvoda na bazi alginatnih

vlakana koja sadrže jone srebra (Qin, 2005). Takođe, razvijen je i komercijalni proces za depoziciju nanočestica srebra na kalcijum-alginatne obloge (Smith&Nephew, Acticoat™ with SILCRYST™ Absorbent Dressing). Međutim, sinteza i zadržavanje nanočestica srebra unutar rastvora i hidrogelova alginata pruža dodatne mogućnosti za kontrolisano i produženo otpuštanje nanočestica i/ili jona srebra, kao i za proizvodnju formulacija različitih sastava i oblika. Alginat kao anjonski polimer može da stabilise nanočestice srebra negativnim naelektrisanjem (Seo i sar., 2012), tako da se u poslednje vreme istražuje nekoliko pristupa sintezi nanočestica srebra u kombinaciji sa alginatom i to: hemijska sinteza u rastvoru alginata, elektrohemijska sinteza u rastvoru alginata i sinteza unutar alginatnih hidrogelova. Elektrohemijska sinteza u odnosu na konvencionalne postupke hemijske sinteze pruža prednosti koje su naročito atraktivne za biomedicinsku primenu kao što su visoka čistoća nanočestica uz mogućnost precizne kontrole veličine nanočestica podešavanjem gustine struje ili primenjenog napona (Rodrigues-Sanchez et al., 2000). Postupak elektrohemijske sinteze nanočestica srebra u rastvoru alginata je nedavno razvijen na Tehnološko-metalurškom fakultetu Univerziteta u Beogradu (Obradovic i sar., 2010, Jovanovic i sar., 2012).

Cilj istraživanja u predloženoj doktorskoj disertaciji je ispitivanje mogućnosti dobijanja hidrogelova u različitim oblicima iz koloidnih rastvora alginata sa elektrohemijski sintetisanim nanočesticama srebra i sveobuhvatna karakterizacija proizvedenih nanokompozitnih hidrogelova u *in vitro* i *in vivo* uslovima za potencijalnu biomedicinsku primenu. Preciznije, ciljevi istraživanja se mogu svrstati u nekoliko celina:

- 1) utvrđivanje mogućnosti dobijanja nanokompozitnih hidrogelova alginata u nekoliko različitih oblika kao što su diskovi, filmovi i mikročestice;
- 2) ispitivanje mogućnosti sušenja i rehidratacije alginatnih hidrogelova uz očuvanje inkorporisanih nanočestica srebra;
- 3) određivanje biomehaničkih karakteristika nanokompozitnih alginatnih hidrogelova u biomimičnim biorektorskim uslovima;
- 4) određivanje citotoksičnosti odabranih nanokompozitnih hidrogelova u ćelijskim kulturama, kao i u biomimičnim uslovima u biorektorskoj kultivaciji;
- 5) određivanje antimikrobne aktivnosti odabranih nanokompozitnih hidrogelova;
- 6) određivanje efikasnosti odabranih nanokompozitnih alginatnih hidrogelova za zarastanje opekotina kod miševa i pacova,
- 7) određivanje optimalnih karakteristika nanokompozitnih alginatnih hidrogelova u pogledu sastava i oblika, za primenu u biomedicini i to kao antimikrobni implantati u mekim tkivima i kao obloge za rane sa antimikrobnim dejstvom.

Literatura

1. Armentano, I., Dottori, M., Fortunati, E., Mattioli, S., Kenny, J.M., 2010. Biodegradable polymer matrix nanocomposites for tissue engineering: A review. *Polym. Degrad. Stab.* 95, 2126-2146.
2. Augst, A.D., Kong, H.J., Mooney, D.J., 2006. Alginate hydrogels as biomaterials. *Macromol Biosci.* 6, 623-633.
3. Bajpai, A.K., Shukla, S.K., Bhanu, S., Kankane, S., 2008. Responsive polymers in controlled drug delivery, *Prog. Polym. Sci. Delivery Rev.* 33, 1088-1118.
4. Bhattacharya, R., Mukherjee P., 2008. Biological properties of “naked” metal nanoparticles. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 60, 1289-1306.
5. Dubas, S.T., Wacharanad, S., Potiyaraj, P., 2011. Tuning of the antimicrobial activity of surgical sutures coated with silver nanoparticles. *Colloid. Surf. A: Physicochem. Eng. Aspects* 380, 25-28.

6. Jovanovic Z, Stojkovska J, Obradovic B, Miskovic-Stankovic V, "Alginate hydrogel microbeads incorporated with Ag nanoparticles obtained by electrochemical method", *Mat.Chem.Phys.*, **133**, 182–189, **2012**.
7. Liu, Y., Chen, S., Zhong, L., Wu, G., 2009. Preparation of high-stable silver nanoparticle dispersion by using sodium alginate as a stabilizer under gamma radiation. *Radiat. Phys. Chem.* 78, 251–255.
8. Maneewattanapinyo, P., Banlunara, W., Thammacharoen, C., Ekgasit, S., Kaewamatawong, T., 2011. An evaluation of acute toxicity of colloidal silver nanoparticles. *J. Vet. Med. Sci.* 73, 1417–1423.
9. Marie Arockianathan, P., Sekara, S., Sankara, S., Kumaran, B., Sastry, T.P., 2012. Evaluation of biocomposite films containing alginate and sago starch impregnated with silver nano particles. *Carbohydr. Polym.* 90, 717–724.
10. Marius, S., Lucian, H., Marius, M., Daniela, P., Irina, G., Romeo-Iulian, O., Simona, D., Viorel, M., 2011. Enhanced antibacterial effect of silver nanoparticles obtained by electrochemical synthesis in poly(amide-hydroxyurethane) media. *J Mater Sci: Mater Med.* 22, 789–96.
11. Melvik, J.E., Dornish, M., 2005. Alginate as a carrier for cell immobilisation. In: Nedovic, V., Willaert, R.G., editors. Focus on biotechnology: fundamentals of cell immobilisation biotechnology. Dordrecht: Kluwer Academic Publishers; p. 33-53.
12. Mohan, Y.M., Premkumar, T., Lee, K., Geckeler, K.E., 2006. Fabrication of silver nanoparticles in hydrogel networks. *Macrom. Rap. Commun.* 27, 1346-1354.
13. Monteiro, D.R., Gorup, L.F., Takamiya, A.S., Ruvollo-Filho, A.C., Camargo, E.R., Barbos, D.B., 2009. The growing importance of materials that prevent microbial adhesion: antimicrobial effect of medical devices containing silver. *Int. J. Antimicrob. Agents* 34, 103-110.
14. Obradović B., Mišković-Stanković V., Jovanović Ž., Stojkovska J., Dobijan je mikročestica hidrogela alginata sa inkorporisanim nanočesticama srebra, patentna prijava br. P-2010/0499, Zavod za intelektualnu svojinu Republike Srbije, od 17.11.2010.
15. Paul, W., Sharma, C.P., 2004. Chitosan and alginate wound dressings: a short review. *Trends Biomater. Artif. Organs*, 18, 18-23.
16. Qin, Y., 2005. Silver-containing alginate fibres and dressings. *Int Wound J.* 2, 172-176.
17. Rodrigues-Sanchez, L., Blanco M.C., Lopez-Quintela M.A., 2000. Electrochemical synthesis of silver nanoparticles. *J. Phys. Chem. B* 104, 9683-9688.
18. Ruparelia, J.P., Chatterjee, A.K., Duttagupta, S.P., Mukherji, S., 2008. Strain specificity in antimicrobial activity of silver and copper nanoparticles. *Acta Biomaterialia* 4, 707–716.
19. Saha, S., Pal, A., Pande, S., Sarkar, S., Panigrahi, S., Pal, T., 2009. Alginate gel-mediated photochemical growth of mono- and bimetallic gold and silver nanoclusters and their application to surface-enhanced raman scattering. *J. Phys. Chem. C*, 113, 7553–7560.
20. Saha, S., Pal, A., Kundu, S., Basu, S., Pal, T., 2010. Photochemical green synthesis of calcium-alginate-stabilized Ag and Au nanoparticles and their catalytic application to 4-nitrophenol reduction. *Langmuir* 26, 2885–2893.
21. Seo, S.Y., Lee, G.H., Lee, S.G., Jung, S.Y., Lim, J.O., Choi, J.H., 2012. Alginate-based composite sponge containing silver nanoparticles synthesized in situ, *Carbohydr. Polym.* 90, 109–115.
22. Sharma, V.K., Yngard, R.A., Lin Y., 2009. Silver nanoparticles: Green synthesis and their antimicrobial activities. *Adv. Colloid Interface Sci.* 145, 83–96.

23. Sharma, S., Sanpui, P., Chattopadhyay, A., Ghosh, S.S., 2012. Fabrication of antibacterial silver nanoparticle—sodium alginate—chitosan composite films. *RSC Adv.* 2, 5837–5843.
24. Shrivastava, S., Bera, T., Roy, A., Singh, G., Ramachandrarao, P., Dash, D., 2007. Characterization of enhanced antibacterial effects of novel silver nanoparticles. *Nanotechnology* 18, 1-9.
25. Thomas, V., Mohan, Y.M., Sreedhar, B., Bajpai, S.K., 2007. A versatile strategy to fabricate hydrogel–silver nanocomposites and investigation of their antimicrobial activity. *J. Coll. Interf. Sci.* 315, 389-395.
26. Torres, E., Mata, Y.N., Blazquez, M.L., Munoz, J.A., Gonzalez, F., Ballester, A., 2005. Gold and silver uptake and nanoprecipitation on calcium alginate beads. *Langmuir* 21, 7951-7958.
27. Travan, A., Pelillo, C., Donati, I., Marsich, E., Benincasa, M., Scarpa, T., Semeraro, S., Turco, G., Gennaro, R., Paoletti, S., 2009. Non-cytotoxic silver nanoparticle-polysaccharide nanocomposites with antimicrobial activity. *Biomacromolecules* 10, 1429-1435.
28. Vreeker, R., Li, L., Fang, Y., Appelqvist, I., Mendes, E., 2008. Drying and rehydration of calcium alginate gels. *Food Biophysics*, 3, 361–369.
29. Wiegand, C.; Heinze, T., Hipler, U.-C., 2009. Comparative in vitro study on cytotoxicity, antimicrobial activity, and binding capacity for pathophysiological factors in chronic wounds of alginate and silver-containing alginate. *Wound Rep. Reg.* 17, 511–521.
30. Yin, B., Ma, H., Wang, S., Chen, S., 2003. Electrochemical synthesis of silver nanoparticles under protection of poly(N-vinylpyrrolidone). *J. Phys. Chem. B* 107, 8898-8904.

3. POLAZNE HIPOTEZE

Predložena istraživanja u okviru ove doktorske disertacije polaze od hipoteze da je moguće proizvesti različite oblike nanokompozitnih alginatnih hidrogelova sa sadržanim nanočesticama srebra koji će imati više prednosti u potencijalnoj biomedicinskoj primeni, kako u odnosu na hidrogelove sa srebrom u jonskom obliku, tako i na hidrogelove sa nanočesticama srebra nanesenim na površinu hidrogela. Pri tome se polazi od sledećih pretpostavki:

- koloidni rastvor alginata sa elektrohemijski sintetisanim nanočesticama srebra je moguće izlivati i raspršivati u rastvore soli dvovalentnih katjona pri čemu će doći do jonske izmene, a time, i geliranja alginata u različitim oblicima (npr. diskovi i mikročestice) uz očuvanje i zadržavanje nanočestica srebra unutar hidrogela;
- nanokompozitne hidrogelove alginata je moguće sušiti uz očuvanje nanočestica srebra kako bi se dobili antimikrobni prahovi i filmovi;
- nanokompozitni hidrogelovi alginata, kako u vlažnom, tako i u suvom obliku, će otpuštati nanočestice i/ili jone srebra u vodenim rastvorima izazivajući antimikrobno dejstvo;
- optimizacijom koncentracije nanočestica srebra, koncentracije alginata i oblika nanokompozitnog hidrogela moguće je kontrolisati i podesiti kinetiku otpuštanja nanočestica i/ili jona srebra radi postizanja određene antimikrobne aktivnosti bez neželjenih citotoksičnih efekata;
- kontrolisano otpuštanje nanočestica iz hidrogela će omogućiti efikasnije i produženo antimikrobno dejstvo od srebra u jonskom obliku usled sporije difuzije nanočestica od jona srebra;

- smeštanje nanočestica unutar hidrogela će pokazati prednost u produženom otpuštanju uz manju mogućnost citotoksičnosti u odnosu na direktno izlaganje ćelija i tkiva nanočesticama koje su na površini biomaterijala.

4. NAUČNE METODE ISTRAŽIVANJA

U ovoj doktorskoj disertaciji, kandidat će sintetisati nanokompozitne alginatne hidrogelove polazeći od koloidnih rastvora alginata sa elektrohemijski sintetisanim nanočesticama srebra primenom izlivanja, kao i tehnike elektrostatičke ekstruzije. Prisustvo nanočestica srebra u koloidnom rastvoru, kao i u nanokompozitnim hidrogelovima nakon rastvaranja hidrogela, će biti utvrđeno primenom ultraljubičaste i vidljive (UV-Vis) spektroskopije. U radu će zatim biti razvijene metode sušenja dobijenih hidrogelova uz očuvanje nanočestica srebra. Izgled nanočestica srebra u suvim hidrogelovima će biti ispitan primenom skenirajuće elektronske mikroskopije (SEM) dok će za primenu ove tehnike za hidrogelove u vlažnom stanju biti razvijena procedura zasnovana na krioprezervaciji i sečenju hidrogelova na temperaturi od -30°C . Citotoksičnost nanokompozitnih hidrogelova će biti određena u kulturama telećih hondrocita primenom MTT testa dok će antimikrobna aktivnost biti ispitana u suspenzijama bakterija *Staphylococcus aureus* i *Escherichia coli*. Kinetika otpuštanja nanočestica i/ili jona srebra će biti ispitana u različitim sistemima merenjem koncentracije otpuštenog srebra u okolni medijum primenom atomske apsorpcione spektroskopije (AAS). U radu će zatim biti ispitana i efikasnost dobijenih hidrogelova za zarastanje površinskih rana (opekotina) kod eksperimentalnih životinja, pacova soja Wistar. Efikasnost će biti određena na osnovu brzine zarastanja rana, veličine i izgleda ožiljaka i histopatoloških analiza. Najzad, u radu će biti razvijene i specifične metode radi sveobuhvatne karakterizacije novih nanokompozitnih hidrogelova bazirane na primeni biomimetičkih bioreaktora koji imitiraju prirodnu *in vivo* sredinu ćelija i tkiva. Tako će biokompatibilnost nanokompozitnih hidrogelova biti ispitana i u bioreaktorskim uslovima na telećim hondrocitima imobilisanim unutar alginatne matrice imitirajući uslove u mekim tkivima. Stabilnost i biomehaničke karakteristike hidrogelova će biti ispitane u bioreaktoru sa dinamičkom kompresijom koji imitira prirodne uslove u artikulanoj hrskavici. Poređenjem rezultata u standardnim testovima citotoksičnosti i u uslovima koji imitiraju prirodne uslove u organizmu, biće razvijene pouzdane procedure za ispitivanje novih biomaterijala u pogledu različitih aspekata i predviđanje njihovog ponašanja u biomedicinskoj primeni.

5. OČEKIVANI NAUČNI DOPRINOS

Po završetku predloženih istraživanja može se očekivati sledeći naučni doprinos:

- razvoj novih antimikrobnih nanokompozitnih biomaterijala u različitim oblicima sa strogo kontrolisanim i definisanim karakteristikama za primenu u medicini;
- razvoj metoda za dobijanje nanokompozitnih hidrogelova, kako u vlažnom tako i u suvom stanju, uz očuvanje nanočestica i mogućnost njihovog otpuštanja na kontrolisan i predvidiv način;
- korelisanje oblika i sastava nanokompozitnih biomaterijala sa njihovim funkcionalnim karakteristikama u cilju optimizacije biomaterijala prema svakoj specifičnoj nameni;
- utvrđivanje procesa rehidracije osušenih nanokompozitnih alginatnih hidrogelova i otpuštanja nanočestica u vodi i fiziološkom rastvoru relevantnom za *in vivo* uslove;

- utvrđivanje citotoksičnih efekata nanočestica srebra na ćelije sisara kultivisane u monosloju i imobilisane u trodimenzionalnim alginatnim hidrogelovima u uslovima koji imitiraju prirodnu *in vivo* sredinu i doprinos nauci o biologiji ćelija;
- korelisanje ponašanja biomaterijala *in vitro* u biomimičnim bioreaktorskim uslovima i *in vivo* na eksperimentalnim životinjama radi razvoja pouzdanih metoda za karakterizaciju novih biomaterijala.

Može se takođe očekivati da će predložena doktorska disertacija dati i značajan praktičan doprinos, i to kao razvoj:

- antimikrobnih obloga za rane i to pogotovo za tretman dubokih, nekrotičnih i inficiranih rana gde kontrolisano otpuštanje nanočestica i/ili jona srebra može da omogućiti produženo antimikrobno dejstvo;
- nosača ćelija u inženjerstvu tkiva i antimikrobnih implantata za meka tkiva;
- pouzdanih procedura za ispitivanje novih biomaterijala u biomimičnim uslovima uz potencijalnu mogućnost smanjenja obima neophodnih ispitivanja na životinjama.

6. PLAN ISTRAŽIVANJA I STRUKTURA RADA

Predviđa se da će predložena doktorska disertacija biti organizovana po sledećim poglavljima: *Uvod*, *Teorijski deo*, *Eksperimentalni deo*, *Rezultati i diskusija*, *Zaključak*, *Literatura*.

U poglavlju *Uvod* biće prikazan kratak osvrt na područje ispitivanja, definisani glavni ciljevi disertacije i predmet istraživanja.

Poglavljje *Teorijski deo* obuhvatiće analizu dosadašnjih pravaca i rezultata istraživanja pri čemu će biti opisani:

- biomedicinska primena hidrogelova sa posebnim fokusom na inženjerstvo tkiva i regenerativnu medicinu i sredstva za tretman različitih tipova rana;
- sastav, karakteristike i primena alginata;
- primena i postupci sinteze nanočestica srebra;
- nanokompozitni hidrogelovi sa nanočesticama srebra.

U *Eksperimentalnom delu* biće navedene metode korišćene u eksperimentalnom radu:

- materijali i hemikalije korišćene u radu;
- opis elektrohemijske sinteze nanočestica srebra;
- dobijanje nanokompozitnih alginatnih hidrogelova u obliku mikročestica i u obliku diskova;
- proces sušenja nanokompozitnih alginatnih hidrogelova;
- proces rehidracije nanokompozitnih alginatnih hidrogelova;
- metode karakterizacije nanokompozitnih alginatnih hidrogelova:
 - o UV-Vis spektroskopija;
 - o određivanje koncentracije jona srebra;
 - o SEM;
 - o određivanje biomehaničkih karakteristika u bioreaktoru sa dinamičkom kompresijom;
- određivanje citotoksičnosti nanokompozitnih alginatnih hidrogelova:
 - o ćelijske kulture u monosloju
 - o ćelijske kulture u biomimičnom protočnom bioreaktoru
- antimikrobna aktivnost nanokompozitnih hidrogelova;
- *in vivo* eksperimenti na pacovima.

U poglavlju *Rezultati i diskusija* biće prikazani i diskutovani rezultati i to:

- prikaz različitih oblika dobijenih nanokompozitnih hidrogelova u vlažnom i suvom stanju i karakteristike u pogledu:
 - o sadržaja i izgleda nanočestica srebra,
 - o biomehaničkih karakteristika u biomimetičnom bioreaktoru sa dinamičkom kompresijom,
 - o procesa rehidratacije hidrogelova i kinetike otpuštanja nanočestica;
- rezultati određivanja optimalnog sadržaja nanočestica srebra u pogledu:
 - o biokompatibilnosti pri čemu će biti određene citotoksične koncentracije za ćelije sisara,
 - o antimikrobne aktivnosti u bakterijskim suspenzijama
- prikaz uticaja odabranih nanokompozitnih alginatnih hidrogelova na zarastanje opekotina kod eksperimentalnih pacova i poređenje sa podacima iz literature o efikasnosti postojećih medicinskih sredstava kao i sa rezultatima najnovijih naučnih istraživanja u ovoj oblasti.

U poglavlju Zaključak biće prikazani najvažniji zaključci do kojih je kandidat došao u toku izrade ove doktorske disertacije, kao i osvrt na mogućnosti dalje primene rezultata u biomedicini i moguće pravce daljih istraživanja.

U delu *Literatura* biće dati literaturni navodi citirani u disertaciji.

7. ZAKLJUČAK I PREDLOG

Na osnovu iznetih podataka Komisija smatra da je predložena tema doktorske disertacije Mr Jasmine Stojkowske, „Dobijanje i karakterisanje nanokompozitnih hidrogelova na bazi alginata i nanočestica srebra za primenu u biomedicini“, naučno zasnovana i predlaže Nastavno-naučnom veću Tehnološko-metalurškog fakulteta Univerziteta u Beogradu, da je prihvati i odobri izradu ove disertacije. Za mentora se predlaže prof. dr Bojana Obradović, redovni profesor Tehnološko-metalurškog fakulteta, Univerziteta u Beogradu.

Istraživanja u okviru ove disertacije pripadaju naučnoj oblasti Hemija i hemijska tehnologija za koju je Tehnološko-metalurški fakultet, Univerziteta u Beogradu, matična ustanova.

U Beogradu, 20.03.2013. g.

ČLANOVI KOMISIJE

1. Dr Bojana Obradović, red. prof. TMF

2. Dr Vesna Mišković-Stanković, red. prof. TMF

3. Dr Maja Vukašinović-Sekulić, docent TMF

4. Dr Marina Milenković, van. prof. Farmaceutskog fakulteta