

ТЕХНОЛОШКО-МЕТАЛУРШКИ
ФАКУЛТЕТ
35/433
(Број захтева)

УНИВЕРЗИТЕТ У БЕОГРАДУ
ВЕЋЕ НАУЧНИХ ОБЛАСТИ ТЕХНИЧКИХ НАУКА
(Назив већа научне области и коме се захтев упућује)

06.10.2016.
(Датум)

ЗАХТЕВ

за давање сагласности на предлог теме докторске дисертације

Молимо да, сходно члану 47. ст. 5. тач. 3. Статута Универзитета у Београду („Гласник Универзитета“, број 131/06), дате сагласност на предлог теме докторске дисертације:

„Добијање и карактеризација неминерализованих и минерализованих биоматеријала на бази полисахарида морских алги и есенцијалног метала цинка“

(пун назив предложене теме докторске дисертације)

НАУЧНА ОБЛАСТ: ТЕХНОЛОШКО ИНЖЕЊЕРСТВО

ПОДАЦИ О КАНДИДАТУ:

1. Име, име једног од родитеља и презиме кандидата:

ИВАНА (Санде) МАЛАГУРСКИ (рођена Мацовска), дипл. молекуларни биолог и физиолог

2. Назив и седиште факултета на коме је стекао високо образовање: Универзитет у Београду, Биолошки факултет.

3. Година дипломирања: 2010.

Студент је шк. 2010/2011. године уписан на докторске академске студије.

На захтев студента, а уз сагласност ментора, декан Факултета донео је Одлуку бр. 20/97 од 06.10.2016. године о продужењу рока за завршетак студија за још два семестра шк. 2016/2017. године.

Обавештавамо Вас да је Наставно-научно веће,
(назив надлежног тела Факултета)

на седници одржаној 15.09.2016. године размотрило предложену тему и закључило да је тема подобна за израду докторске дисертације.

ДЕКАН ФАКУЛТЕТА

Проф. др Ђорђе Јанаћковић

Прилог:

1. Предлог теме докторске дисертације са образложењем
2. Акт надлежног тела факултета о подобности теме за израду докторске дисертације
3. Подаци о ментору.

ДП

На основу чл. 30. став 3. Закона о високом образовању, чл. 40. Статута ТМФ-а и чл. 32. Правилника о докторским студијама ТМФ, на седници Наставно-научног већа Технолошко-металуршког факултета од 15.09.2016. године, донета је

О Д Л У К А

о прихватању Реферата Комисије за оцену подобности теме и кандидата
за израду докторске дисертације

Прихвата се Реферат Комисије за оцену подобности теме и кандидата и одобрава израда докторске дисертације ИВАНЕ МАЛАГУРСКИ (рођене Мацовска), дипл. молекуларног биолога и физиолога-мастер, под називом: „Добијање и карактеризација неминерализованих и минерализованих биоматеријала на бази полисахарида морских алги и есенцијалног метала цинка“.

Одлуку о давању сагласности на предлог теме докторске дисертације доноси Универзитет у Београду.

За ментора се одређује др Сузана Димитријевић-Бранковић, ванредни професор Универзитета у Београду, Технолошко-металуршки факултет

Одлуку доставити: Универзитету у Београду на сагласност, кандидату, ментору, Служби за наставно студентске послове и архиви Факултета.

Д Е К А Н

Проф. др Ђорђе Јанаћковић

ПОДАЦИ О МЕНТОРУ

за кандидата Ivana Malagurski

Име и презиме ментора: Suzana Dimitrijević-Branković

Звање: vanredni profesor

Списак радова који квалификују ментора за вођење докторске дисертације:

1. L.V. Trandafilović, D.K. Božanić, S. Dimitrijević-Branković, A.S. Luyt, V. Djoković, Fabrication and antibacterial properties of ZnO-alginate nanocomposites, CARBOHYDRATE POLYMERS, 88 (1), 2012, 263-269 (IF 3.628, ISSN 0144-8617)
2. Stanković, A., Dimitrijević, S., Uskoković, D., Influence of size scale and morphology on antibacterial properties of ZnO powders hydrothermally synthesized using different surface stabilizing agents, Colloids and Surfaces B: Biointerfaces Volume 102, 1 February 2013, Pages 21-28 (IF 3.554, ISSN 0927-7765)
3. Lidija V. Trandafilovi, Radenka Krsmanovic Whiffen, Suzana Dimitrijevic-Brankovic, Milovan Stoilkovic, Adriaan S. Luyt, Vladimir Djokovic, ZnO/Ag hybrid nanocubes in alginate biopolymer: Synthesis and properties, Chemical Engineering Journal 253 (2014) 341–349 (IF 4.058, ISSN1385-8947)
4. Vukoje, I.D., Tomašević-Ilić, T.D., Zarubica, A.R., Dimitrijević, S., Budimir, M.D., Vranješ, M.R., Šaponjić, Z.V., Nedeljković, J.M. Silver film on nanocrystalline TiO₂ support: Photocatalytic and antimicrobial ability (2014) Materials Research Bulletin, 60, pp. 824-829. (IF 2.288, ISSN 0025-5408,)
5. Davidović, S., Miljković, M., Lazić, V., Jović, D., Jokić, B., Dimitrijević, S., Radetić, M. Impregnation of cotton fabric with silver nanoparticles synthesized by dextran isolated from bacterial species Leuconostoc mesenteroides T3 (2015) Carbohydrate Polymers, 131, art. no. 10011, pp. 331-336. (IF 4.074, ISSN 0144-8617)

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

А) У случају менторства дисертације на докторским студијама у групацији техничко-технолошких, 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: _____

М.П.

Проф. др Ђорђе Јанаћковић

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

Predmet: Podobnost teme i kandidata Ivane Malagurski, diplomiranog molekularnog biologa i fiziologa-master, za izradu doktorske disertacije.

Odlukom Nastavno-naučnog veća Tehnološko-metalurškog fakulteta br. 35/345 od 23.06.2016. godine imenovani smo za članove Komisije za ocenu podobnosti teme i kandidata Ivane Malagurski za izradu doktorske disertacije i naučne zasnovanosti teme pod nazivom "Dobijanje i karakterizacija nemineralizovanih i mineralizovanih biomaterijala na bazi polisaharida morskih algi i esencijalnog metala cinka".

Na osnovu materijala priloženog uz Zahtev kandidata, Komisija podnosi sledeći

IZVEŠTAJ

1. Podaci o kandidatu

1.1. Biografski podaci

Ivana Malagurski, dipl. molekularni biolog i fiziolog - master, rođena je 13.09.1982. godine u Sarajevu. Završila je osnovnu školu i gimnaziju u Novom Sadu. Biološki fakultet, smer molekularna biologija i fiziologija, započela je 2001/2002 školske godine u Beogradu, a završila u julu 2010. sa prosečnom ocenom 9,65. Školske 2010/2011 upisala je doktorske studije na Tehnološko-metalurškom fakultetu Univerziteta u Beogradu, na studijskom programu Biohemijsko inženjerstvo i biotehnologija. Položila je sve ispite na doktorskim studijama i završni ispit sa prosečnom ocenom 9,92.

Od januara 2011. zaposlena je na Tehnološko-metalurškom fakultetu Univerziteta u Beogradu u zvanju istraživač-pripravnik na projektu „Sinteza, razvoj tehnologija dobijanja i primena nanostrukturnih multifunkcionalnih materijala definisanih svojstava“ br. III45019. Učestvovala je na dve međunarodne konferencije: TERMIS 2012 i TERMIS 2014. Pod pokroviteljstvom COST akcije, provela je mesec dana u Norveškoj 2013. Govori engleski i nemački jezik.

1.2. Stečeno naučnoistraživačko iskustvo

Ivana Malagurski je školske 2010/2011 godine upisala doktorske studije na Tehnološko-metalurškom fakultetu Univerziteta u Beogradu na studijskom programu Biohemijsko inženjerstvo i biotehnologija. Uspešno je položila sve ispite predviđene planom i programom sa prosečnom ocenom 9,92 i ocenom 10 na Završnom ispitu sa temom "Ispitivanje mogućnosti sinteze Cu-alginatnih hidrogelova pomoću metode elektrostatičke ekstruzije".

Spisak položenih ispita na doktorskim studijama:

R. br.	Naziv predmeta	ESPB	Ocena
1	Inženjerstvo ćelije	5	10 (deset)
2	Odabrana poglavlja biohemije - vitamini	5	10 (deset)
3	Hemijska kinetika	5	10 (deset)
4	Odabrana poglavlja matematičke analize	5	10 (deset)
5	Odabrana poglavlja biofizike	4	10 (deset)
6	Sinteza, svojstava i primena biokeramičkih materijala	4	10 (deset)
7	Biokompozitni materijali	4	10 (deset)
8	Fenomeni prenosa u biološkim sistemima	6	10 (deset)
9	Imobilisani biokatalizatori: tehnike imobilizacije, bioreaktori i primena	6	9 (devet)
10	Polimerni biomaterijali	4	10 (deset)
11	Inženjerstvo tkiva	5	10 (deset)
12	Završni ispit	30	10 (deset)
	UKUPNO/PROSEK	83	9,92

Od februara 2011. godine Ivana Malagurski je angažovana kao istraživač-pripravnik u realizaciji projekta koje finansira Ministarstvo prosvete, nauke i tehnološkog razvoja pod nazivom „Sinteza, razvoj tehnologija dobijanja i primena nanostrukturnih multifunkcionalnih materijala definisanih svojstava“ br. III45019.

Oblast naučno-istraživačkog rada Ivane Malagurski se odnosi na razvoj i karakterizaciju nemineralizovanih i mineralizovanih biomaterijala na bazi prirodnih polisaharida i esencijelnog

metala cinka sa potencijalnom primenom u biomedicini i pakovanju hrane. Iz dosadašnjeg naučno-istraživačkog rada proistekla su 2 rada u vrhunskim međunarodnim časopisima (M21), 7 saopštenja na međunarodnim naučnim skupovima štampana u izvodu i 2 saopštenja na nacionalnim naučnim skupovima štampana u izvodu.

Rad u vrhunskom međunarodnom časopisu, M21

1. Basset C. D., **Madzovska I.**, Beckwith S. K., Bernt-Melo T., Obradovic B., Sikorski P.: *Dissolution of copper mineral phases in biological fluids and the controlled release of copper ions from mineralized alginate hydrogels*, Biomed. Mater. Vol 10, 2015, 015006 (IF 3.361, ISSN 1748-6041)
2. **Madzovska-Malagurski I.**, Vukasinovic-Sekulic M., Kostic D., Levic S.: *Towards antimicrobial yet bioactive Cu-alginate hydrogels*, Biomed. Mater. Vol. 11, 2016, 035015doi:10.1088/1748-6041/11/3/035015 (IF 3.361, ISSN 1748-6041)

Saopštenje sa međunarodnog skupa štampanbo u izvodu, M34

1. 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, 2012, 55.P07, Journal of Tissue Engineering and Regenerative Medicine 2012, 6 (suppl. 1), p. 334.
2. Kostic D., **Madzovska I.**, Vidovic S., Obradovic B.: *Modeling of release kinetics of silver nanoparticles from novel alginate nanocomposites aimed for biomedical applications*, 3rd TERMIS World Congress, Vienna, Austria, 2012, 54.P09, Journal of Tissue Engineering and Regenerative Medicine 2012, 6 (suppl. 1), p. 324.
3. **Madzovska I.**, Obradovic B., Vukasinovic-Sekulic M.: *Investigation of copper-alginate microbeads as antimicrobial materials for potential biomedical applications*, 3rd TERMIS World Congress, Vienna, Austria, 2012, 54.P14, Journal of Tissue Engineering and Regenerative Medicine 2012, 6 (suppl. 1) p. 325
4. Obradovic B., Stojkovska J., Vidovic S., Kostic D., **Madzovska I.**, Jovanovic Z., Vukasinovic-Sekulic M., Miskovic-Stankovic V.: *Novel Ag/alginate nanocomposite hydrogels*

for potential biomedical applications, First International Conference on Processing, characterisation and application of nanostructured materials and nanotechnology NanoBelgrade, Belgrade, Serbia, 2012, Programme & Book of Abstracts, p. 66.

5. Kostic D., **Madzovska I.**, Vidovic S., Obradovic B.: *Mathematical modeling of silver nanoparticles release from alginate microbeads with antimicrobial effect*, NanoBelgrade conference, Belgrade 2012.

6. Kostic D., **Madzovska I.**, Vidovic S., Obradovic B.: *Mathematical modeling of silver release from antimicrobial nanocomposite Ag/alginate microbeads*, Annual meeting of the European Chapter of the Tissue Engineering and Regenerative Medicine International Society (TERMIS-EU 2014), Genova, Italy, June 10-13, 2014, *Journal of Tissue Engineering and Regenerative Medicine* 2014, 8 (suppl. 1), p. 355.

7. **Madzovska I.**, Vukasinovic-Sekulic M., Obradovic B.: *Copper-alginate microbeads - potential components in cartilage tissue engineering systems*, Annual meeting of the European Chapter of the Tissue Engineering and Regenerative Medicine International Society (TERMIS-EU 2014), Genova, Italy, June 10-13, 2014, *Journal of Tissue Engineering and Regenerative Medicine* 2014, p. 357

Saopštenje sa skupa nacionalnog značaja štampano u izvodu M64

1. **Madzovska I.**, Obradovic B., Vukasinovic-Sekulic M.: *Copper-alginate microbeads: bioactive, antimicrobial biomaterials for potential biomedical applications*, 11th Young Researchers Conference – Materials Science and Engineering, SASA, Belgrade 2012, Serbia, Book of Abstracts, TM6, p. 48.

2. Kostic D., **Madzovska I.**, Vidovic S., Obradovic B.: *Mathematical modeling of silver release from nanocomposite Ag/alginate microbeads*, 12th Young Researchers Conference – Materials Science and Engineering, SASA, December 11 – 13, 2013, Belgrade, Serbia, Book of Abstracts, I/2, p. 1

1.3. Ocena podobnosti kandidata za rad na predloženoj temi

Na osnovu dosadašnjeg rada i ostvarenih rezultata tokom doktorskih studija i u okviru naučno-istraživačkog rada na projektu Ministarstva prosvete, nauke i tehnološkog razvoja Republike Srbije III45019, Ivana Malagurski, dipl. molekularni biolog i fiziolog-master, je

pokazala izrazitu sklonost i sposobnost za bavljenje naučno-istraživačkim radom. Ivana Malgurski je koautor i autor u dva rada publikovana u vrhunskim međunarodnim časopisima M21 i u više saopštenja sa međunarodnih i nacionalnih skupova, što kvalifikuje kandidata za rad na predloženoj temi doktorske disertacije.

2. Predmet i cilj istraživanja

2.1 Predmet istraživanja

Važnu grupu polisaharida sa širokom primenom u medicini, farmaciji i prehrambenoj industriji čine alginati i agar. Ovi polisaharidi su proizvodi različitih grupa morskih algi. Alginati čine strukturnu komponentu morskih braon algi (Phaeophyceae), a mogu se naći i kao kapsularni polisaharidi kod nekih zemljišnih bakterija. Po svom hemijskom sastavu, alginati pripadaju porodici nerazgranatih binarnih kopolimera β -D-manuronske (M) i α -L-guluronske (G) kiseline, povezane 1,4 glikozidnim vezama.

Terminom agar se označavaju članovi jedne klase galaktana, polisaharida koji se javljaju kao intracelularni materijal matriksa u mnogobrojnim vrstama crvenih algi (morske alge klase Rhodophyta). Imaju funkciju u strukturi algi, koja je analogna celulozi kopnenih biljaka. Agar je linearni polisaharid, sačinjen od galaktoze, naizmenično povezane 1,3 i 1,4 glikozidnim vezama, tako da ponavljajuće jedinice predstavljaju disaharide.

Važna karakteristika ovih polisaharida je da mogu formirati hidrogelove, različitim mehanizmima, što, pored ostalih svojstava, omogućava njihovu široku primenu kao komponenti kompozitnih biomaterijala, matrica za kontrolisano otpuštanje različitih biološki aktivnih molekula ili u prehrambenoj industriji, gde utiču na teksturu i funkcionalnost različitih prehrambenih proizvoda.

Alginatni hidrogelovi se primarno koriste u biomedicini [1,2], ali postoje izvesna ograničenja u njihovoj terapijskoj aplikaciji. Prvo se odnosi na ograničenu stabilnost u biološkim sistemima usled izmene strukturnih jona hidrogela sa okolinom što dovodi do degradacije hidrogela [3]. Drugo, i mnogo važnije, alginatni hidrogelovi ne poseduju bioaktivnost niti antimikrobni potencijal.

Metalni joni predstavljaju novu klasu fiziološki aktivnih agensa [4] jer posreduju u mnogim normalnim i patološkim metaboličkim procesima. Prelazni metali, u koje spada cink, su posebno značajni za adekvatno funkcionisanje metabolizma jer deluju kao kofaktori mnogih enzima i signalni medijatori bioloških procesa [5,6]. Cink je neophodan za normalan rast, imuni sistem, a posreduje u procesu formiranja nerava i zarastanje rana [6,7]. Pored bioaktivnog dejstva, cink poseduje i izraženo antimikrobno dejstvo [8,9].

Najjednostavniji način za poboljšanje karakteristika alginatnih hidrogelova je korišćenje nekog od esencijelnih metalnih jona kao strukturne i funkcionalne komponente u procesu sinteze. U ovom doktoratu će biti ispitana dva načina sinteze novih, alginatnih hidrogelova poboljšanih karakteristika. Prvi, jednostavniji metod, podrazumeva geliranje alginata sa esencijelnim metalnim jonima (cinkom) i testiranje hipoteze da li se sadržaj cinka može smatrati glavnim parametrom u dizajnu biomaterijala zasnovanih na alginatu, koji može uticati na karakteristike dobijenih hidrogelova (dimenzije i potencijal za otpuštanje Zn(II)) i potencijalnu biomedicinsku aplikaciju (antimikrobno dejstvo). Antimikrobni potencijal će biti ispitan na bakterijama vrsta *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* i *Candida albicans*.

Drugi metod fabrikacije alginatnih hidrogelova poboljšanih karakteristika je zasnovan na prirodom-inspirisanom principu dizajna – biomineralizaciji. Ukoliko se alginatni matriks impregnira čvršćom fazom, npr. mineralima, moguće je dobiti kompozit boljih svojstava i produžene stabilnosti. Dodatno, ukoliko ova mineralna faza predstavlja so nekog od esencijelnih metala, kao što je cink, mineralni depoziti deluju i kao rezervoar bioaktivnih i antimikrobnih metalnih jona u fiziološkim sistemima i doprinose ukupnom sadržaju metala u biomaterijalu. Metodom elektrostatičke ekstruzije, sintetisaće se mineralizovani nanokompozitni biomaterijali zasnovani na alginatu i mineralima cinka (cink-karbonat i cink-fosfat). Ispitaće se da li prisustvo mineralne faze utiče na morfologiju, stabilnost, ukupni sadržaj metala i kinetiku otpuštanja metala iz dobijenih nanokompozitnih biomaterijala. Zatim će se procenjivati njihov antimikrobni potencijal na bakterijskim vrstama *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* i *Candida albicans*.

Potencijalna biomedicinska primena ovih biomaterijala, bilo kao obloga za rane sa antimikrobnim dejstvom ili bioaktivnih nosača u tkivnom inženjerstvu, zasniva se na otpuštanju jona esencijelnih metala u okolnu sredinu (biološki sistem). Koncentracija esencijelnih metala u živim sistemima je jako mala i precizno regulisana, i ako se ova ravnoteža naruši postoji rizik od akutne lokalne ili sistemske toksičnosti. Stoga, da bi se biomaterijal, koji kao bioaktivnu

komponentu sadrži esencijelne metalne jone, uopšte mogao koristiti u biomedicini, neophodno ga je dizajnirati tako da količina esencijelnih metalnih jona i kinetika njihovog otpuštanja budu precizno regulisane. Pod tim podrazumevamo optimizaciju biomaterijala u pogledu ukupnog sadržaja esencijelnog metala, kao i forme u obliku koje je sadržan u biomaterijalu, utvrđivanje kinetike otpuštanja i ispitivanje uticaja komponenata biološke sredine na sam proces otpuštanja jona metala i stabilnost biomaterijala.

Druga potencijalna primena nanokompozitnih biomaterijala na bazi cinka i prirodnih polisaharida bila bi u oblasti pakovanja hrane. I alginat i agar imaju široku primenu u oblasti pakovanja hrane kao jestiva i biorazgradiva komponenta, dok se cinkova jedinjenja, zbog svoje netoksičnosti i visoke efikasnosti kao antimikrobni agensi, takođe primenjuju u izradi funkcionalnih pakovanja za hranu [10,11,12]. Prisustvo cinka unutar alginatnog ili agarnog hidrogela obezbedilo bi antimikrobnu aktivnost i uticalo na termalne karakteristike i stabilnost dobijenog funkcionalnog pakovanja hrane. Novi, funkcionalni materijali sa antimikrobnim svojstvima za pakovanje hrane sintetisaće se u formi agarnih ili alginatnih filmova sa dispergovanim mineralima cinka. Biće evaluirani u pogledu antimikrobnih karakteristika i stabilnosti.

Predmet naučnog istraživanja ove disertacije je sinteza i karakterizacijanovih biomaterijala različitih formulacija na bazi prirodnih polisaharida i esencijelnih metalnih jona (cink), ispitivanje kinetike otpuštanja esencijelnih metalnih jona iz dobijenih biomaterijala u biološki relevantnim sredinama uz evaluaciju antimikrobnog potencijala.

2.2 Ciljevi istraživanja

Cilj istraživanja ove disertacije je dizajn novih biomaterijala modulatornih karakteristika, na bazi alginate i agara i esencijelnog jona metala cinka sa potencijalnom primenom u biomedicini i pakovanju hrane. Kao posebni ciljevi se mogu izdvojiti: 1) korelacija sadržaja cinka sa dimenzijama nemineralizovanih cink-alginatnih mikročestica, kao i njihovim potencijalnom da otpuštaju $Zn(II)$; 3) ispitivanje antimikrobne aktivnosti nemineralizovanih Zn -alginatnih mikročestica; 4) sinteza i karakterizacija novih mineralizovanih nanokompozita na bazi alginata i cinka; 5) ispitivanje uticaja mineralne faze na ukupni sadržaj metalnih jona u nanokompozitu, kinetiku otpuštanja u medijumu za gajenje ćelija i antimikrobni potencijal i 6) ispitivanje

moгуćnosti primene cinkovih minerala, nemineralizovanih i cink-mineralizovanih alginatnih mikroćestica u izradi kompozitnih filmova za primenu u pakovanju hrane.

Literatura

- [1] Donati I. and Paoletti S. 2009 *Alginates: Biology and Applications* ed B H A Rehm and A Steinbuchel (Berlin Heidelberg: Springer-Verlag) pp 1-53
- [2] Lee K. Y. and Mooney D. J.: *Alginate: Properties and biomedical applications*, Prog. Poly. Sci. Vol. 37,2012, p. 106-26
- [3] Shoichet M. S., Li R. H., White M. L. and Winn S. R.: *Stability of hydrogels used in cell encapsulation: An in vitro comparison of alginate and agarose*, Biotechnol. Bioeng. Vol. 50, 1996, p. 374-81
- [4] Habibovic P. and Barralet J. E.: *Bioinorganics and biomaterials: bone repair*, Acta biomater. Vol. 7,2011, p. 3013-26
- [5] Linder M. C. and Hazegh-Azam M.: *Copper biochemistry and molecular biology*, Am. J. Clin. Nutr. Vol. 63,1996, p. 797S-811S
- [6] Kuljeet Gupta K., Saraf Shubhini R. and Sraf S. K.: *Zinc: the metal of life*, Compr. Rev. Food Sci. Food Saf. Vol. 13,2014, p. 358-76
- [7] Lansdown A. B. G., Mirastschijski U., Stubbs N., Scanlon E. and Ågren M. S.: *Zinc in wound healing: theoretical, experimental, and clinical aspects*, Wound Repair Regen. Vol. 15,2007, p. 2-16
- [8] Machovsky M., Kuritka I., Bazant P., Vesela D. and Saha P.: *Antibacterial performance of ZnO-based fillers with mesoscale structured, morphology in model medical PVC composites*, Mater. Sci. Eng. C , Vol. 41,2014, p. 70-7
- [9] Trandafilović L.V., Božanić D.K., Dimitrijević-Branković S., Luyt A.S., Djoković V.: *Fabrication and antibacterial properties of ZnO–alginate nanocomposites*, Carbohydrate Polymers, Volume 88, Issue 1, 2012, p. 263-269
- [10] Li J., Hong R. J., Li M. J., Li H. Z., Zheng Y. and Ding J.: *Effects of ZnO nanoparticles on the mechanical and antibacterial properties of polyurethane coatings*, Prog. Org. Coat., Vol. 64, 2009, p. 504-9

[11] Silvestre C., Duraccio D. and Cimmino S.: *Food packaging based on polymer nanomaterials*, Prog. Poly. Sci, Vol. 36, 2011, p. 1766-82

[12] Espitia, P.J.P., Soares, N.F.F., Coimbra, J.S.R., de Andrade, N.J., Cruz, R.S., Medeiros, E.A.A.: *Zinc Oxide Nanoparticles: Synthesis, Antimicrobial Activity and Food Packaging Applications*, Food and Bioprocess Technology, Vol. 5 Issue 5, 2012, p. 1447-1464.

3. Polazne hipoteze

Glavna hipoteza, na kojoj se zasnivaju istraživanja u okviru ove doktorske disertacije, je da je moguće poboljšati karakteristike i funkcionalnost biomaterijala zasnovanih na alginatnim hidrogelovima korišćenjem esencijelnih metalnih jona (Zn) kao strukturne komponente.

Polazne pretpostavke:

- moguće je sintetisati alginatne hidrogelove sa esencijelnim metalnim jonima kao umrežavajućim agensom;

- moguće je sintetisati nanokompozitne biomaterijale tako da se dobije alginatni hidrogel impregniran sa ravnomerno raspoređenom mineralnom fazom;

- variranjem operacionih parametara (ukupni sadržaj metala u hidrogelu; prisustvo i tip mineralne faze) moguće je modifikovati karakteristike dobijenih biomaterijala (stabilnost, kinetika otpuštanja metala);

- prisustvo esencijelnih metalnih jona u biomaterijalu obezbeđuje antimikrobno dejstvo i/ili bioaktivnost i moguća je optimizacija u smeru specifične aplikacije.

4. Naučne metode istraživanja

Nemineralizovani i mineralizovani biomaterijali sintetišu se metodom elektrostatičke ekstruzije u formi mikročestica, ili metodom izlivanja Metode istraživanja u ovoj doktorskoj disertaciji se odnose na karakterizaciju dobijenih, novih biomaterijala u pogledu dimenzija i morfologije mikročestica, karakteristika mineralne faze (identifikacija, polimorfizam, distribucija i ukupni sadržaj), ukupnog sadržaja metala (Zn(II)), stabilnosti u *in vitro* uslovima i kinetike otpuštanja metala. Dodatno, eksperimentalno se određuje i njihov antimikrobni potencijal.

Oblik, dimenzije i morfologija dobijenih nemineralizovanih i mineralizovanih mikročestica ispitiće se svetlosnim mikroskopom. Površina mikročestica kao i prisutvo, morfologija i dimenzije mineralnih precipitata na njoj, ispitiće se skenirajućim elektronskim mikroskopom (SEM). Polimorfizmi mineralne faze okarakterisaće se pomoću difrakcije X-zraka (XRD). Pomoću infracrvene sprektrometrije (FTIR) ispitiće se hemijske reakcije i/ili interakcije do kojih dolazi tokom procesa formiranja nanokompozita i da li prirodni polisaharid utiče na proces biomineralizacije. Sadržaj mineralne faze unutar nanokompozita i termostabilnost nemineralizovanih i mineralizovanih biomaterijala, određivaće se termogravimetrijskom analizom (TGA). Ukupan sadržaj metala cinka unutar nemineralizovanih i mineralizovanih biomaterijala određivaće se induktivno spregnutom plazma atomskom emisionom spektroskopijom (ICP-AES). Potencijal različitih formulacija biomaterijala da otpuštaju Zn(II) ispitiće se u fiziološki relevantnom medijumu (medijum za gajenje ćelija DMEM). Koncentracija otpuštenih metala u medijumu, eksperimentalno će se meriti pomoću ICP-AES. Antimikrobna aktivnost biomaterijala različitih formulacija ispitiće se primenom sojeva patogenih vrsta bakterija - *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* i kvasca - *Candida albicans*.

5. Očekivani naučni doprinos

Po završetku predloženih istraživanja može se očekivati sledeći naučni doprinos:

- razvoj novih antimikrobnih i/ili bioaktivnih nemineralizovanih i mineralizovanih (nanokompozitnih) biomaterijala na bazi alginata i agara i esencijelnog metala cinka, za potencijalnu biomedicinsku primenu (oblozi za rane i nosači za ćelije u tkivnom inžinjerstvu);

- uzimajući u obzir rastuću rezistentnost bakterija na antibiotike, biomaterijali koji sadrže antimikrobne jone kao što je Zn(II), predstavljaju obećavajuću, pristupačnu i veoma efikasnu alternativu standardnoj terapiji antibioticima;

- optimizacija metode sinteze mineralizovanih nanokompozita u smeru potpune kontrole nad ukupnim sadržajem metala i kinetikom otpuštanja metalnih jona.

- razvoj novih nanokompozitnih biomaterijala na bazi alginata i agara i cinka za potencijalnu primenu u pakovanju hrane.

6. Plan istraživanja i struktura rada

Predložena doktorska disertacija će biti organizovana po sledećim poglavljima: *Uvod, Teorijski deo, Eksperimentalni deo, Rezultati, Diskusija, Zaključak, Literatura.*

Uvod se odnosi na kratak pregled oblasti ispitivanja, tu će biti definisani ciljevi i predmet istraživanja disertacije.

Teorijski deo će obuhvatiti analizu dosadašnjih pravaca i rezultata istraživanja pri čemu će biti opisani:

- polisaharidi morskih algi – alginati i agar: izvori dobijanja, hemijska i funkcionalna svojstva;
- uloga esencijelnih metala u biološkim sistemima: metalni joni kao terapijski agensi, antimikrobno, bioaktivno dejstvo i citotoksičnost;
- biomaterijali sa esencijelnim metalima kao funkcionalnom komponentom;
- biokompatibilni polimeri sa biomedicinskom primenom: alginat, primena, nedostaci, metode poboljšanja;
- alginatni hidrogelovi sa esencijelnim metalima: metode dobijanja, primena;
- biomineralizacija kao strategija za dizajn biomaterijala: nanokompoziti;
- esencijelni metali kao antimikrobne komponente funkcionalnih pakovanja hrane
- biopolimerni i kompozitni materijali u pakovanju hrane.

U *Eksperimentalnom delu* biće navedeni materijali i metode korišćeni u eksperimentalnom radu:

- materijali i hemikalije korišćene u radu;
- dobijanje nemineralizovanih Zn-alginatnih hidrogelova i Zn-mineralizovanih nanokompozitnih alginatnih biomaterijala u formi mikročestica metodom elektrostatičke ekstruzije;
- dobijanje nemineralizovanih i Zn-mineralizovanih nanokompozitnih agarinih hidrogelova metodom izlivanja;
- određivanje ukupnog sadržaja Zn(II) u nemineralizovanim i mineralizovanim biomaterijalima različitih formulacija;

-ispitivanje uticaja ukupnog sadržaja Zn(II) na dimenzije i kinetiku otpuštanja Zn(II) iz nemineralizovanih Zn-alginatnih mikročestica u medijumu za gajenje ćelija;

-ispitivanje kinetike otpuštanja Zn(II) iz mineralizovanih nanokompozitnih biomaterijala u medijumu za gajenje ćelija;

-metode karakterizacije nemineralizovanih i mineralizovanih biomaterijala:

- optička mikroskopija;
- skenirajuća elektronska mikroskopija;
- određivanje ukupnog sadržaja cinka;
- difrakcija X-zraka;
- termogravimetrijska analiza;
- infracrvena spektroskopija;
- Ramanska spektroskopija;
- određivanje koncentracije otpuštenih jona cinka;
- ispitivanje antimikrobne aktivnosti dobijenih biomaterijala;

U poglavlju *Rezultati i diskusija* sadržaće prikaz rezultata i diskusiju:

-dobijanje i karakterizacija nemineralizovanih Zn-alginatnih mikročestica sa različitim sadržajem Zn(II);

-dobijanje i karakterizacija Zn-mineralizovanih alginatnih nanokompozita (dimenzije i morfologija, identifikacija polimorfizama, distribucija i ukupni sadržaj mineralne faze, ukupni sadržaj metala i termička svojstva)

-ispitivanje kinetike otpuštanja Zn(II) u *in vitro* uslovima iz Zn-mineralizovanih nanokompozitnih alginatnih biomaterijala u formi mikročestica u medijumu za gajenje ćelija;

-ispitivanje kinetike otpuštanja Zn(II) u *in vitro* uslovima iz Zn-mineralizovanih nanokompozitnih agarnih biomaterijala;

-ispitivanje antimikrobnog potencijala nemineralizovanih i mineralizovanih biomaterijala;

U poglavlju *Zaključak* biće prikazani zaključci koji su izvedeni tokom izrade ove doktorske disertacije, kao i perspektive za potencijalnu primenu i dalja 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 dipl. mol. biologa i fiziologa-master Ivane Malagurski, "Dobijanje i karakterizacija nemineralizovanih i mineralizovanih biomaterijala na bazi polisaharida morskih algi i esencijalnog metala cinka", naučno zasnovana i predlaže Nastavno-naučnom veću Tehnološko-metalurškog fakulteta Univerziteta u Beogradu, da je prihvati i odobri izradu ove disertacije. Istraživanja u okviru ove disertacije pripadaju naučnoj oblasti Tehnološko inženjerstvo, uža naučna oblast Biohemijsko inženjerstvo i biotehnologija, za koju je Tehnološko-metalurški fakultet Univerziteta u Beogradu matična ustanova. Za mentora se predlaže prof. dr Suzana Dimitrijević-Branković, vanredni profesor Tehnološko metalurškog fakulteta Univerziteta u Beogradu (uža naučna oblast Biohemijsko inženjerstvo i biotehnologija).

Beograd, 22.08.2016. g.

ČLANOVI KOMISIJE

dr Suzana Dimitrijević-Branković, vanredni profesor
Univerzitet u Beogradu, Tehnološko-metalurški fakultet

dr Petar Uskoković, redovni profesor
Univerzitet u Beogradu, Tehnološko-metalurški fakultet

dr Vladimir Pavlović, redovni profesor i naučni savetnik
Univerzitet u Beogradu, Poljoprivredni fakultet
Institut tehničkih nauka SANU

dr Jasmina Nikodinović-Runić, naučni savetnik
Univerzitet u Beogradu, Institut za molekularnu genetiku
i genetsko inženjerstvo