

ТЕХНОЛОШКО-МЕТАЛУРШКИ
ФАКУЛТЕТ
35/384
(Број захтева)

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

14.11.2017.
(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:

„Примена биомимичних биореактора у дизајнирању и карактеризацији нових биоматеријала за инжењерство ткива“

(пун назив предложене теме докторске дисертације)

НАУЧНА ОБЛАСТ: ТЕХНОЛОШКО ИНЖЕЊЕРСТВО

ПОДАЦИ О КАНДИДАТУ:

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

ЈОВАНА (Слободан) ЗВИЦЕР, мастер инжењер технологије

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

3. Година дипломирања: 2010.

4. Назив и седиште факултета на коме је стекао мастер образовање: Универзитет у Београду, технолошко-металуршки факултет.

5. Година одбране мастер рада: 2011.

Обавештавамо Вас да је Наставно-научно веће, на седници одржаној 26.10.2017. 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.

ПОДАЦИ О МЕНТОРУ

за кандидата Јовану Звицер

Име и презиме ментора: Бојана Обрадовић

Звање: редовни професор

Списак радова који квалификују ментора за вођење докторске дисертације:

1. Jovanovic M., Arcon I., Kovac J., Novak Tusar N., **Obradovic B.**, Rajic N., Removal of manganese in batch and fluidized bed systems using beads of zeolite A as adsorbent, *Micropor. Mesopor. Mat.* 226, 378-385, **2016**. ISSN: 1387-1811, IF 2016: 3.615
2. Kostic D., Vidovic S., **Obradovic B.**, Silver release from nanocomposite Ag/alginate hydrogels in the presence of chloride ions: experimental results and mathematical modeling, *J. Nanopart. Res.*, **18** (3), Article:76:1-16, **2016**. ISSN: 1388-0764, IF 2016: 2.020
3. Stojkovska J., Kostic D., Jovanovic Z, Vukasinovic-Sekulic M, Miskovic-Stankovic V., **Obradovic B.**, A comprehensive approach to *in vitro* functional evaluation of Ag/alginate nanocomposite hydrogels, *Carbohydr. Polym.*, **111**, 305-314, **2014**, ISSN: 0144-8617, IF 2014: 4.074
4. Jovanovic M., Grbavcic Z., Rajic N., **Obradovic B.**, Removal of Cu(II) from aqueous solutions by using fluidized zeolite A beads: Hydrodynamic and sorption studies, *Chem. Eng. Sci.*, **117**, 85-92, **2014**, ISSN: 0009-2509, IF 2014: 2.337
5. 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*, **105**, 230-235, **2013**, ISSN 0927-7765, IF 2013 = 4.287

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: 05.10.2017.

М.П.

Проф. др Ђорђе Јанаћковић

ДП

На основу чл. 30. став 3. Закона о високом образовању, чл. 40. Статута ТМФ-а и чл. 32. Правилника о докторским студијама Факултета, на седници Наставно-научног већа Технолошко-металуршког факултета од 26.10.2017. 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 **Јовани Звицер**, дипломираном инжењеру технологије, под називом: „**Примена биомимичних биореактора у дизајнирању и карактеризацији нових биоматеријала за инжењерство ткива**“.

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

За ментора се одређује: др Бојана Обрадовић, редовни 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

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

Predmet: Podobnost teme i kandidata Jovane Zvicer, diplomiranog inženjera tehnologije-master, za izradu doktorske disertacije

Odlukom Nastavno-naučnog veća Tehnološko-metalurškog fakulteta br. 35/239 od 6.7.2017. godine imenovani smo za članove Komisije za ocenu podobnosti teme i kandidata Jovane Zvicer za izradu doktorske disertacije i naučne zasnovanosti teme pod nazivom "Primena biomimetičkih bioreaktora u dizajniranju i karakterizaciji novih biomaterijala za inženjerstvo tkiva".

Na osnovu materijala priloženog uz Zahtev kandidata, Komisija podnosi sledeći

IZVEŠTAJ

1. Podaci o kandidatu

1.1. Biografski podaci

Jovana Zvicer, dipl. inž. tehnologije - master, rođena je 09.02.1986. godine u Beogradu, gde je završila osnovnu školu i X gimnaziju „Mihajlo Pupin“. Osnovne studije na Tehnološko-metalurškom fakultetu Univerziteta u Beogradu započela je 2005/2006. školske godine, a završila u aprilu 2010. godine sa prosečnom ocenom 8,62 na Odseku za hemijsko inženjerstvo. Tokom osnovnih studija bila je stipendista Ministarstva omladine i sporta Republike Srbije. Master studije na Tehnološko-metalurškom fakultetu Univerziteta u Beogradu započela je 2010/2011. školske godine, a završila u oktobru 2011. godine sa prosečnom ocenom 9,75 na studijskom programu Hemijsko inženjerstvo. Master rad pod nazivom „Ispitivanje ponašanja nanokompozitnih mikročestica na bazi alginata u biomimetičnom bioreaktoru sa dinamičkom kompresijom“ odbranila je sa ocenom 10 i stekla zvanje diplomirani inženjer tehnologije-master. Školske 2011/2012. godine upisala je doktorske studije na matičnom fakultetu, na studijskom programu Hemijsko inženjerstvo. Položila je sve predviđene ispite na doktorskim studijama, kao i završni ispit, sa prosečnom ocenom 9,58.

U zvanje istraživač-pripravnik izabrana je 23. marta 2011. godine, a u zvanje istraživač-saradnik 3. decembra 2015. godine. Od juna 2012. godine zaposlena je na Tehnološko-metalurškom fakultetu u Beogradu gde radi istraživanja vezana za tematiku doktorske disertacije kao učesnik jednog projekta finansiranog od nadležnog Ministarstva i 4 međunarodna naučna projekta.

Tokom studija pohađala je 2 međunarodne letnje škole iz oblasti inženjerstva tkiva i regenerativne medicine u Sloveniji (2010) i Italiji (2012), kao i 2 programa stalnog usavršavanja priznatih od strane Senata Univerziteta u Beogradu (Kontrolisano oslobađanje – osnovni principi i primena u razvoju terapijskih sistema pod rukovodstvom prof. dr Nikolasa Pepasa (Nicholas A. Peppas) 8 časova, 23.05.2013. g. i TRAIN program, realizovan tokom 2014. godine u Beogradu u trajanju od 80 časova). U okviru doktorskih studija 2016. godine boravila je mesec dana na Odseku za nanostrukturne materijale na Institutu „Jožef Stefan“ u Ljubljani, u Sloveniji gde se bavila elektrodpozicijom 3D gradijentnih nosača za inženjerstvo osteohondralnog tkiva.

Na međunarodnoj konferenciji YUCOMAT 2015 bila je član tehničkog komiteta.

Kao student doktorskih studija bila je angažovana na izvođenju eksperimentalnih vežbi iz predmeta Uvod u hemijsko inženjerstvo školske 2015/2016. godine, kao i računskih vežbi iz predmeta Mehanika fluida u toku 2016/2017. godine. Aktivno učestvuje u popularizaciji i promociji nauke kroz aktivnosti vezane za promociju Tehnološko-metalurškog fakulteta Univerziteta u Beogradu na Sajmovima nauke, tehnike i knjige, kao i na Festivalima nauke. Takođe, član je stručne komisije za odabir naučno-istraživačkih radova studenata Tehnološko-metalurškog fakulteta u Beogradu koji predstavljaju matični fakultet na naučno-sportskoj manifestaciji Tehnologija, u periodu od 2015-2017. godine.

Govori engleski jezik.

1.2. Stečeno naučnoistraživačko iskustvo

Jovana Zvicer je školske 2011/2012. godine upisala doktorske studije na Tehnološko-metalurškom fakultetu Univerziteta u Beogradu na studijskom programu Hemijsko inženjerstvo. Uspešno je položila sve ispite predviđene planom i programom sa prosečnom ocenom 9,58 i ocenom 10 na Završnom ispitu sa temom "Primena bioreaktorskih sistema u inženjerstvu tkiva i karakterizaciji biomaterijala". Tema Završnog ispita je usko vezana za predloženu temu doktorske disertacije i ovaj ispit je obuhvatio pregled literature, preliminarna eksperimentalna istraživanja, zatim prikaz i analizu rezultata i predlog kandidata za dalja istraživanja.

Spisak položenih ispita na doktorskim studijama:

R. br.	Naziv predmeta	ESPB	Ocena
1	Viši kurs termodinamike	5	10 (deset)
2	Matematička obrada eksperimentalnih podataka	5	10 (deset)
3	Specijalna poglavlja prenosa mase	4	10 (deset)
4	Hemijska kinetika	5	7 (sedam)
5	Fenomeni prenosa u biološkim sistemima	5	10 (deset)
6	Sinteza, svojstva i primena biokeramičkih materijala	4	10 (deset)
7	Biokompozitni materijali	4	10 (deset)
8	Nemetalne prevlake	5	8 (osam)
9	Višefazni sistemi	5	10 (deset)
10	Polimerni biomaterijali	4	10 (deset)
11	Inženjerstvo tkiva	5	10 (deset)
12	Završni ispit	30	10 (deset)
	UKUPNO/PROSEK	81	9,58

Od 2011. godine Jovana Zvicer se bavi istraživanjima iz oblasti inženjerstva tkiva i to posebno razvojem novih biomaterijala i biomimetičnih bioreaktora za inženjerstvo tkiva hrskavice, kosti i intervertebralnih diskova kao učesnik jednog nacionalnog i četiri međunarodna naučna projekta:

1. "Sinteza, razvoj tehnologija dobijanja i primena nanostrukturnih multifunkcionalnih materijala definisanih svojstava", projekat br. III45019 Ministarstva prosvete i nauke Republike Srbije, 2011-2017.
2. „Biomimetični bioreaktorski sistemi za primenu u biomedicini - BIOMIMETIKA“, ("Biomimetic bioreactor systems for biomedical applications – BIOMIMETIKA"), Eureka E!6749, 2012-2014.
3. „Biomimetična karakterizacija bioaktivnih, kompozitnih nosača za regeneraciju košnog i osteohondralnog tkiva“ (Biomimetic characterisation of bioactive composite scaffolds for bone and osteochondral tissue repair), Bilateralni program naučno-tehnološke

saradnje između Republike Srbije i Republike Slovenije, ev. br. 451-03-3095/2014-09/28, 2014-2015.

4. "From nano to macro biomaterials (design, processing, characterization, modeling) and applications to stem cells regenerative orthopedic and dental medicine (NAMABIO)" COST Action MP1005, European Commission, 2011-2015.
5. "New generation biomimetic and customized implants for bone engineering (NEWGEN)" COST Action MP1301, European Commission, 2014-2018.

Iz dosadašnjeg naučno-istraživačkog rada Jovane Zvicer proistekla su 2 rada u međunarodnim časopisima (M21-1, M23-1), 1 rad saopšten na skupu međunarodnog značaja štampan u celini, 11 radova saopštenih na skupovima međunarodnog značaja štampanih u izvodu i 7 radova saopštenih na skupovima nacionalnog značaja štampanih u izvodu. Za rad saopšten na Konferenciji mladih istraživača 2013. godine dobila je nagradu Udruženja za istraživanje materijala Srbije i Instituta tehničkih nauka Srbije SANU za najbolju usmenu prezentaciju, a za rad saopšten na Konferenciji „2015 IEEE 15th International Conference on Bioinformatics and Bioengineering (BIBE)“ 2015. godine međunarodno društvo „IEEE Computer Society“ joj je dodelilo nagradu za najbolji studentski rad.

Rad u vrhunskom međunarodnom časopisu, M21

1. **Zvicer J.**, Obradovic B., Bioreactors with hydrostatic pressures imitating physiological environments in intervertebral discs, *J Tissue Eng Regen Med*, DOI 10.1002/term.2533 (in press), ISSN 1932-6254, IF 2016=3.989.

Rad u međunarodnom časopisu, M23

1. Stojkovska 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 2012= 0.912

Saopštenje sa skupa međunarodnog značaja štampano u celini, M33

1. **Zvicer J.**, Samardzic M., Miskovic-Stankovic V., Obradovic, B., *Cytotoxicity studies of Ag/alginate nanocomposite hydrogels in 2D and 3D cultures*. IEEE International Conference on BioInformatics and BioEngineering (BIBE 2015), November 2–4, 2015, Belgrade, Serbia, Programme Book (CD), paper no. 163, pp. 1 - 6

Saopštenje sa skupa međunarodnog značaja štampano u izvodu, M34

1. Stojkovska J, Jovanovic Z, **Zvicer J.**, Jevremovic I, Miskovic-Stankovic V., Obradovic B, *Studies of alginate solutions and hydrogels containing silver nanoparticles*, Book of abstracts, International workshop Processing of nanostructured ceramics, polymers and composites, Belgrade, Serbia, November 29-30, 2010, p. 68.
2. Stojkovska J, **Zvicer J.**, Kostic D, Obradovic B, *Biomechanical properties of alginate hydrogels in a biomimetic bioreactor for cartilage tissue engineering*, 24th European Conference on Biomaterials, Dublin, Ireland, September 4-8, 2011, P257.
3. Stojkovska J, Jovanovic Z, **Zvicer J.**, Kostic D, Vukasinovic-Sekulic M, Miskovic-Stankovic V, Obradovic B, *Characterization of novel alginate nanocomposites with silver nanoparticles for biomedical applications*, TERMIS EU 2011 Annual Meeting, Granada, Spain, June 7-10, 2011, Histology and Hystopathology, 26 (S1), 2011, p. 272.
4. 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, Journal of Tissue Engineering and Regenerative Medicine 2012, 6 (suppl. 1), p. 189.

5. **Zvicer J**, Kostic D, Vidovic S, Obradovic B, *Validation and Utilization of Bioreactors Mimicking Skeletal Tissues In Vivo for Biomaterial Assessment*, TERMIS-EU 2014 Annual meeting, Istanbul, Turkey, June 17-20, 2013, Book of abstracts, p.578.
6. **Zvicer J**, Girandon L, Potocar U, Froehlich M, Jancic I, Bufan B, Milenkovic M, Stojkovska J, Miskovic-Stankovic V, Obradovic B, *Cytotoxicity studies of novel Ag/alginate nanocomposites aimed for wound treatment*, TERMIS-EU 2014 Annual meeting, Genova, Italy, June 10-13, 2014, Journal of Tissue Engineering and Regenerative Medicine 2014, 8 (suppl. 1), p. 345.
7. **Zvicer J**, Girandon L, Potocar U, Froehlich M, Jancic I, Bufan B, Milenkovic M, Stojkovska J, Miskovic-Stankovic V, Obradovic B, *Evaluation of Ag/alginate colloid solutions regarding cytotoxicity: in vitro and in vivo studies*, Sixteenth Annual Conference YUCOMAT 2014, Herceg Novi, Montenegro, September 1-5, 2014, Programme & book of Abstracts, p. 41.
8. **Zvicer J**, Gantar A, Veljović Đ, Novak S, Obradovic B, *Evaluation of nano-particulate bioactive-glass reinforced gellan-gum hydrogel regarding the formation of hydroxyapatite under shear stress*, Seventeenth annual conference YUCOMAT 2015, Herceg Novi, Montenegro, August 31-September 4, 2015, Programme & book of Abstracts, p.87.
9. **Zvicer J.**, Kostic D., Vidovic S., Obradovic B, *Biomimetic evaluation of Ag/alginate nanocomposites using a bioreactor with dynamic compression*, International Conference Unified Scientific Approaches towards Regenerative Orthopaedics and Dentistry, REDEOR, Venice, Italy, March 25-27, 2015, Conference Book, p. 60-61.
10. **Zvicer J.**, Deak M., Gantar A., Veljović Đ., Novak S., Obradović B., *Development of biphasic scaffolds for osteochondral tissue engineering*, WG1, WG2, WG3 & WG4 Scientific Workshop Biomaterials for Dental and Orthopedic Applications, Cluj Napoca, Romania, March 13-15, 2017, Program and Book of Abstracts, p. 32.
11. **Zvicer J.**, Stojkovska J., Veljović Đ., Obradović B., *Development and characterization of biomimetic, lamellar alginate scaffolds with beta-tricalcium phosphate particles*, Programme & Book of Abstracts, NEWGEN Final Event "Patient-specific tissue engineering - An ambitious goal requiring a "holistic" approach", August 28-29, 2017, Vienna, Austria, P15.

Saopštenje sa skupa nacionalnog značaja štampano u izvodu, M64

1. **Zvicer J**, Stojkovska J, Obradović B., *Evaluation of alginate hydrogels in a biomimetic bioreactor applying dynamic compression*, Ninth Young Researchers Conference Materials Science and Engineering, Belgrade, Serbia, December 20–22, 2010, Book of Abstracts p. 13.
2. 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. Stojkovska J, Kostic D, **Zvicer J**, Obradovic B, *Ispitivanje biomehaničkih karakteristika alginatnih mikročestica sa imobilisanim hondrocitima u toku bioreaktorske kultivacije u cilju inženjerstva tkiva hrskavice*, Knjiga izvoda radova, Biotehnologija za održivi razvoj, Beograd, 24-26. novembar 2010, str. 74.
4. **Zvicer J**, Girandon L, Potočar U, Fröhlich M, Jančić I, Bufan B, Milenković M, Stojkovska J, Mišković-Stanković V, Obradović B, *Cytotoxicity of Ag/alginate nanocomposites: in vitro and in vivo studies*, 12th Young Researchers Conference – Materials Science and Engineering, Belgrade, Serbia, December 11 – 13, 2013, Book of Abstracts, I/1, p. 1.
5. Petrović J., **Zvicer J.**, Mišković-Stanković V., Obradović B., *Cytotoxicity studies of alginate hydrogels with silver nanoparticles in cell and tissue cultures*, 15th Young Researchers Conference

– Materials Science and Engineering, SASA, December 7 – 9, 2016, Belgrade, Serbia, Programme and the Book of Abstracts, 2-1, p. 6.

6. Prica G., **Zvicer J.**, Trifković K., Veljović Đ., Gantar A., Novak S., Obradović B., *Characterization of porous scaffolds based on gellan gum and bioactive glass under biomimetic bioreactor conditions*, 15th Young Researchers Conference – Materials Science and Engineering, SASA, December 7 – 9, 2016, Belgrade, Serbia, Programme and the Book of Abstracts, 3-2, p. 12.

7. Radonjić M., **Zvicer J.**, Obradović B., *Operating conditions in the bioreactor prototype applying hydrostatic pressures*, 15th Young Researchers Conference – Materials Science and Engineering, SASA, December 7 – 9, 2016, Belgrade, Serbia, Programme and the Book of Abstracts, 3-3, p. 12.

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 resornog Ministarstva i međunarodnim naučnim projektima, Jovana Zvicer, dipl. inž. tehnologije-master, je pokazala izrazitu sklonost i sposobnost za bavljenje naučno-istraživačkim radom. Takođe, iz oblasti predložene doktorske disertacije do sada je objavljen jedan revijalni rad u vrhunskom međunarodnom časopisu M21, 1 rad u međunarodnom časopisu M23, 1 rad saopšten na skupu međunarodnog značaja štampan u celini M33 i više radova saopštenih na skupovima međunarodnog i nacionalnog značaja tako da Komisija smatra da kandidat ispunjava sve uslove za rad na predloženoj temi doktorske disertacije.

2. Predmet i cilj istraživanja

2.1 Predmet istraživanja

Inženjerstvo tkiva je multidisciplinarna oblast u kojoj se primenjuju principi prirodnih nauka i inženjerstva sa ciljem da se *in vitro* regenerišu funkcionalna tkiva i organi za potencijalnu kliničku upotrebu. Pristup je baziran na generalno prihvaćenoj hipotezi da će ćelije u *in vitro* uslovima koji imitiraju prirodnu fiziološku sredinu sintetisati i formirati funkcionalni ekstracelularni matriks (ECM). Jedan od osnovnih pravaca u inženjerstvu tkiva podrazumeva gajenje izolovanih ćelija imobilisanih u adekvatnim biorazgradivim nosačima u biomimičnim bioreaktorima. Uloga biomimičnih bioreaktora je da na kontrolisan i ponovljiv način obezbede fizičko-hemijske signale neophodne za diferentovanje i normalnu metaboličku aktivnost ćelija. Pored održavanja željenih uslova unutar hranljivog medijuma (kao što su temperatura, pH, osmolarnost, optimalne koncentracije kiseonika, nutrijenata, metabolita i regulatornih molekula), biomimični bioreaktori treba da omoguće efikasan prenos mase do 3D nosača uz primenu fiziološki relevantnih fizičkih signala (npr. hidrodinamički smicajni naponi, hidrostatički pritisak, kompresija, istezanje). Pored *in vitro* regeneracije funkcionalnih tkivnih ekvivalenata, biomimični bioreaktori imaju važnu ulogu u karakterizaciji i evaluaciji novih biomaterijala. Tradicionalni pristup u karakterizaciji biomaterijala podrazumeva ispitivanje sastava, fizičko-hemijsku karakterizaciju i ispitivanje citotoksičnosti u *in vitro* uslovima, nakon čega se funkcionalnost biomaterijala potvrđuje *in vivo*. Ispitivanje citotoksičnosti u *in vitro* uslovima odvija se u 2D sistemima na monosloju ćelija i to pri direktnom kontaktu sa biomaterijalom (direktni kontakt test) ili indirektno tako što se ćelijski monosloj tretira ekstraktom biomaterijala (indirektni ekstrakcioni test). Tako se na brz, jeftin i standardizovan način mogu dobiti kvantitativni podaci koji su lako uporedivi. Nedostatak ove metode je da dolazi do senzitivizacije ćelija zbog gubitka uobičajnih interakcija na nivou ćelija – ćelija i ćelija – matriks, a ćelije su izolovane iz ekstracelularnog matriksa koji predstavlja prirodnu barijeru za difuziju toksičnih materija, tako da su rezultati *in vitro* studija često kontradiktorni rezultatima *in vivo* ispitivanja pa ih nije moguće koristiti za predviđanje ponašanja biomaterijala *in vivo*. Biomimični

bioreaktori upravo ovde mogu da pruže pouzdanije informacije. Karakterizacija biomaterijala u pogledu praćenja stabilnosti, mehaničkih karakteristika, citotoksičnosti, bioaktivnosti i biokompatibilnosti u uslovima koji podražavaju prirodnu *in vivo* sredinu može da ukaže na primenljivost biomaterijala, kao i da pruži predviđanja o funkcionalnosti nakon implantacije odnosno biomedicinske primene. Primenom biomimetičkih bioreaktora kao adekvatnih *in vitro* modela za fiziološki relevantnu karakterizaciju biomaterijala dobilo bi se bolje slaganje rezultata iz *in vitro* i *in vivo* studija, što bi za krajnji cilj imalo smanjenje broja potrebnih studija na životinjama. Sa druge strane, biomimetična bioreaktorska karakterizacija biomaterijala može da omogućiti efikasan odabir biomaterijala sa najboljim karakteristikama, kao i da ukaže na pravce optimizacije potencijalnog biomaterijala shodno primeni.

Projekovanje biomimetičkih bioreaktora je usmereno na kontrolisanu primenu najznačajnijeg fizičkog signala za regeneraciju i funkcionalnost određenog tkiva. Iako na tkiva u organizmu najčešće deluje više različitih sila istovremeno, zbog kompleksnosti sistema i kasnije interpretacije dobijenih rezultata, najčešće se razvijaju sistemi sa jednim, najrelevantnijim fizičkim signalom. Kost, articularna hrskavica i intervertebralni disk predstavljaju delove skeletnog sistema koji se veoma intenzivno ispituju usled velikog broja bolesti i obolelih za koje ne postoje adekvatna i trajna rešenja, kao i zbog sve veće potrebe za zamenom postojećih proteza relativno kratkog veka trajanja. U inženjerstvu tkiva kosti pokazano je da je hidrodinamički smicajni napon jedan od najznačajnijih fizičkih signala za *in vitro* regeneraciju ovog tkiva tako da se u tu svrhu najčešće koriste protočni bioreaktori sa strujanjem tečnosti direktno kroz tkivo. Za inženjerstvo tkiva articularne hrskavice najčešće se koriste bioreaktori sa dinamičkom kompresijom kao glavnim fizičkim signalom za ovo tkivo. Posebno interesantna istraživanja se odnose na inženjerstvo osteohondralnog tkiva gde je jedan od glavnih izazova razvoj adekvatnih nosača ćelija koji će imati u jednom delu karakteristike relevantne za tkivo kosti, a u drugom za tkivo articularne hrskavice. Donji deo nosača stoga treba da bude visoko porozan i sadrži oko 50 mas.% mineralne komponente (najčešće hidroksiapatit) da bi se po implantaciji integrisao u tkivo kosti, dok gornji deo treba da bude hidrofilan i ima želatinastu strukturu slično articularnoj hrskavici. U ovom pristupu i biomimetični bioreaktor treba da obezbedi oba relevantna signala: protok i smicajne napone za deo tkiva kosti i dinamičku kompresiju za deo hrskavice. Na Tehnološko-metalurškom fakultetu u Beogradu razvijen je i konstruisan bioreaktor sa dinamičkom kompresijom i perfuzijom ispitivanih uzoraka koji može da obezbedi *in vitro* uslove relevantne, kako za articularnu hrskavicu, tako i za osteohondralno tkivo. Najzad, za inženjerstvo intervertebralnih diskova i to, posebno za centralni deo diska *nucleus pulposus*, razvijaju se bioreaktori sa primenom hidrostatičkih pritisaka kao fiziološki relevantnog signala za to tkivo.

Predmet ove doktorske disertacije se stoga odnosi na razvoj i primenu biomimetičkih bioreaktora za sveobuhvatnu karakterizaciju (stabilnost, mehaničke karakteristike, citotoksičnost i kinetika otpuštanja aktivne supstance) nekoliko vrsta novih biomaterijala atraktivnih za inženjerstvo tkiva articularne hrskavice, kosti, osteohondralnog tkiva i intervertebralnih diskova. Biomaterijali su zasnovani na polimernim hidrogelovima i to posebno na hidrogelovima alginata i gelanske gume, koji se odlikuju biokompatibilnošću, hidrofilnošću i strukturom koja odgovara strukturi mekih tkiva. Danas se istraživanja usmeravaju na razvoj multifunkcionalnih biomaterijala sa dodatnim karakteristikama kao što su antimikrobna aktivnost i bioaktivnost. U tom pogledu, predmet rada se odnosi na razvoj hidrogelova alginata sa sadržanim nanočesticama srebra kao potencijalnim implantatima za articularnu hrskavicu, kao i hidrogelova gelanske gume sa sadržanim nanočesticama bioaktivnog stakla kao bioaktivne komponente za podsticaj regeneracije tkiva kosti. Na osnovu dobijenih rezultata, predviđa se i razvoj dvofaznih implantata atraktivnih za inženjerstvo osteohondralnog tkiva. Poseban fokus je stavljen na primenu biomimetičkih bioreaktora za određivanje smernica za dizajniranje i optimizaciju ovih biomaterijala. U tu svrhu biće korišćeni protočni bioreaktori, bioreaktor sa dinamičkom kompresijom, a posebno će biti razvijen prototip novog bioreaktora sa primenom hidrostatičkih pritisaka.

2.2 Ciljevi istraživanja

Cilj istraživanja u ovoj doktorskoj disertaciji je primena biomimičnih biorektora u razvoju i sveobuhvatnoj karakterizaciji biomaterijala u fiziološki relevantnim uslovima za primenu u inženjerstvu tkiva artikularne hrskavice, kosti, osteohondralnog tkiva i intervertebralnog diska. Prema tome, kao posebni ciljevi mogu se izdvojiti:

- fiziološki relevantna karakterizacija i evaluacija alginatih hidrogelova sa sadržanim nanočesticama srebra kao potencijalnih mekotkivnih implantata u biorektoru sa dinamičkom kompresijom u pogledu mehaničkih karakteristika, citotoksičnosti i kinetike otpuštanja srebra;
- razvoj i evaluacija makroporoznog hidrogela gelanske gume sa sadržanim nanočesticama bioaktivnog stakla u protočnom biorektoru u uslovima kontinualnog protoka kroz hidrogel;
- razvoj i fiziološki relevantna karakterizacija osteohondralnih implantata sa gradijentnom ili dvofaznom strukturom u biorektoru sa dinamičkom kompresijom i kontinualnim protokom;
- razvoj biorektora sa primenom hidrostatičkih pritisaka za inženjerstvo tkiva intervertebralnog diska.

Literatura

1. Boonkaew B., Suwanpreuksa P., Cuttle L., Barber P.M., Supaphol P. 2014, Hydrogels containing silver nanoparticles for burn wounds show antimicrobial activity without cytotoxicity. *J Appl Polym Sci.*, **131**: 40215-40225.
2. Correia C, Pereira AL, Duarte AR, Frias AM, Pedro AJ, Oliveira JT, Sousa RA, Reis RL. 2012, Dynamic culturing of cartilage tissue: the significance of hydrostatic pressure, *Tissue Eng Part A*, **18**: 1979-1991.
3. Costa PF, Martins A, Neves NM, Gomes ME, Reis RL. 2014, Automating the processing steps for obtaining bone tissue-engineered substitutes: From imaging tools to bioreactors, *Tissue Eng Part B Rev*, **20**: 567-577.
4. Ding F, Shao Z, Yang S, Wu Q, Gao F, Xiong L. 2012, Role of mitochondrial pathway in compression-induced apoptosis of nucleus pulposus cells, *Apoptosis*, **17**: 579-590.
5. Elder S, Fulzele K, McCulley W. 2005, Cyclic hydrostatic compression stimulates chondroinduction of C3H/10T1/2 cells, *Biomech Model Mechanobiol*, **3**: 141-146.
6. Engelmayer Jr G. C., Hildebrand D. K., Sutherland F. W. H., Mayer Jr J. E., Sacks M. S. 2003, A novel bioreactor for the dynamic flexural stimulation of tissue engineered heart valve biomaterials, *Biomaterials*, **24**, 2523–2532.
7. Gantar A, da Silva L, Oliveira J, Marques A, Correlo V, Novak S, Reis R. 2014, Nanoparticulate bioactive-glass-reinforced gellan-gum hydrogels for bone-tissue engineering. *Mater Sci Eng C*, **43**: 27-36.
8. Gilbert H, Nagra N, Freemont A, Millward-Sadler S, Hoyland J. 2013, Integrin-dependent mechanotransduction in mechanically stimulated human annulus fibrosus cells: Evidence for an alternative mechanotransduction pathway operating with degeneration, *PLoS ONE*, **8**: e72994.
9. Gorenssek M, Joksimovic C, Kregar Velikonja N, Gorenssek M, Knezević M, Jeras M, Pavlovcic V, Cor A. 2004, Nucleus pulposus repair with cultured autologous elastic cartilage derived chondrocytes, *Cell Mol Biol Lett*, **9**: 363–373.
10. Grayson, W.L., Vunjak-Novakovic, G., Obradovic, B., "Bioreactors in tissue engineering", In: Obradovic B. (ed), "Cell and Tissue Engineering", Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, Germany, Academic Mind, University of Belgrade, Faculty of Technology and Metallurgy, Belgrade, Serbia, pp. 217-227. 2011 (AM), 2012 (Springer).
11. Joris F., Manshian B. B., Peynshaert K., De Smedt S. C., Braeckmansad K., Soenen S. J. 2013, Assessing nanoparticle toxicity in cell-based assays: Influence of cell culture parameters and optimized models for bridging the in vitro-in vivo gap, *Chem Soc Rev*, **42**: 8339-8359.

12. 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.
13. Rai M., Yadav A., Gade A. 2009, Silver nanoparticles as a new generation of antimicrobials, *Biotechnol Adv*, **27**: 76–83.
14. Reidy B., Haase A., Luch A., Dawson K., Lynch I. 2013, Mechanisms of silver nanoparticle release, transformation and toxicity: A critical review of current knowledge and recommendations for future studies and applications, *Materials*, **6**: 2295-2350.
15. Sharma V. K., Yngard R. A., Lin Y. 2009, Silver nanoparticles: green synthesis and their antimicrobial activities, *Adv Colloid Interface Sci*, **145**: 83-96.
16. Stojkowska J., Kostic D., Jovanovic Z., Vukasinovic-Sekulic M, Miskovic-Stankovic V., Obradovic B. 2014, A comprehensive approach to *in vitro* functional evaluation of Ag/alginate nanocomposite hydrogels, *Carbohydr Polym*, **111**: 305-314,
17. Watanabe S, Inagaki S, Kinouchi I, Takai H, Masuda Y, Mizuno S. 2005, Hydrostatic pressure/perfusion culture system designed and validated for engineering tissue, *J Biosci Bioeng*, **100**: 105-111.
18. Naing M, Liu Y, Sebastine I, Dingmann D, Williams C, Williams D. 2014, Design and validation of a physiologically-adapted bioreactor for tissue engineering of the nucleus pulposus, *Processes*, **2**: 1-11.

3. Polazne hipoteze

Predložena istraživanja u okviru ove doktorske disertacije polaze od hipoteze da je moguće uspešno primeniti biomimetične bioreaktore kao relevantne *in vitro* modele za evaluaciju potencijalnog biomaterijala u fiziološki relevantnim uslovima sa aspekta primene, kao i da dobijeni rezultati mogu direktno da doprinesu daljem razvoju i optimizaciji biomaterijala za konkretnu biomedicinsku primenu.

Pri tome se polazi od sledećih pretpostavki:

- moguće je koristiti nanokompozitne Ag/alginate hidrogelove kao mekotkivne implantate koji treba da obezbede sterilnu sredinu nakon implantacije;
- bioreaktorska evaluacija nanokompozitnih Ag/alginate hidrogelova u biomimetičnom bioreaktoru sa dinamičkom kompresijom može da pruži relevantne informacije o stabilnosti, mehaničkim karakteristikama, otpuštanju srebra i citotoksičnosti za fiziološke uslove u potencijalnoj primeni ovih biomaterijala kao implantata za artikularnu hrskavicu;
- moguće je optimizovati porozne implantate na bazi hidrogelova gelanske gume sa sadržanim nanočesticama bioaktivnog stakla za primenu u inženjerstvu tkiva kosti na osnovu evaluacije stvaranja hidroksiapatita u različitim bioreaktorskim uslovima;
- moguće je dobiti implantate na bazi hidrogelova gelanske gume koji delom odgovaraju karakteristikama kosti, a delom karakteristikama hrskavice za primenu u inženjerstvu osteohondralnog tkiva;
- moguće je projektovati bioreaktor sa periodičnom primenom hidrostatičkih pritisaka u fiziološkom opsegu vrednosti za inženjerstvo tkiva intervertebralnog diska.

4. Naučne metode istraživanja

Metode istraživanja u ovoj doktorskoj disertaciji će obuhvatiti eksperimentalna merenja koncentracije srebra u različitim rastvorima pomoću atomske apsorpcione spektroskopije (AAS) i optičke-emisione spektrometrije sa induktivno spregnutom plazmom (ICP-OES). Prisustvo nanočestica srebra u koloidnim rastvorima alginata, kao i u rastvoru nakon rastvaranja hidrogela će biti utvrđeno primenom ultraljubičaste i vidljive spektroskopije. Veličina nanočestica srebra u koloidnim rastvorima alginata biće određena primenom transmisije elektronske mikroskopije (TEM). Ag/alginate hidrogelovi će biti analizirani u pogledu sastava primenom infracrvene

spektrometrijske analize sa Furijeovom transformacijom (FTIR). Citotoksičnost će biti ispitana u 2D sistemu na telećim hondrocitima primenom direktnog kontakt testa (merenjem inhibicione zone) i ekstrakcionog testa (primenom MTT testa); i u 3D kulturi tkiva na eksplantatima artikularne hrskavice (primenom histološke analize). Poroznost i interkonektovanost pora makroporoznih nosača biće ispitana primenom obeležene supstance i određivanjem raspodele vremena zadržavanja tečnosti. Struktura, prisustvo bioaktivnog stakla unutar makroporoznih nosača od gelanske gume, kao i nastajanje hidroksiapatita će biti utvrđeno primenom skenirajuće elektronske mikroskopije (SEM), energodisperzivne spektroskopije x-zracima (EDS) i rendgenske difrakcije x-zraka (XRD). Za fiziološki relevantna ispitivanja biomaterijala biće korišćeni bioreaktor sa dinamičkom kompresijom i perfuzijom medijuma i protočni bioreaktor.

5. Očekivani naučni doprinos

Po završetku predloženih istraživanja može se očekivati sledeći naučni doprinos:

- nove *in vitro* metode za fiziološki relevantnu evaluaciju biomaterijala primenom biomimičnih bioreaktora koje će jednim delom predstavljati alternativu za *in vivo* studije;
- fiziološki relevantna evaluacija i optimizacija Ag/alginatnih hidrogelova u pogledu stabilnosti, mehaničkih karakteristika, otpuštanja srebra i citotoksičnosti za primenu kao mekotivnih implantata;
- optimizacija nosača na bazi gelanske gume i bioaktivnog stakla u pogledu brzine stvaranja i raspodele hidroksiapatita u fiziološki relevantnim uslovima za primenu u inženjerstvu tkiva kosti;
- novi dvofazni osteohondralni implantati gde donja faza ima osteoinduktivne karakteristike, a gornja faza po strukturi odgovara tkivu hrskavice;
- razvoj prototipa novog bioreaktora sa hidrostatičkim pritiskom.

Može se takođe očekivati da će predložena doktorska disertacija dati i značajan praktičan doprinos, i to u delu razvoja novog biomimičnog bioreaktora sa hidrostatičkim pritiskom koji imitira uslove relevantne za intervertebrani disk ali i u pogledu razvoja novih pouzdanih *in vitro* metoda zasnovanih na upotrebi biomimičnih bioreaktora za fiziološki relevantnu evaluaciju biomaterijala.

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:

- inženjerstvo tkiva: koncept, mogućnosti i dostignuća;
- kost: sastav i građa, biomehaničke sile u kostima;
 - inženjerstvo tkiva kosti
- artikularna hrskavica: sastav i građa, biomehaničke sile u artikularnoj hrskavici;
 - inženjerstvo tkiva artikularne hrskavice;
- inženjerstvo osteohondralnog tkiva;
- intervertebralni disk: sastav i građa, biomehanika kičme, biomehaničke sile u intervertebralnim diskovima;
 - inženjerstvo tkiva intervertebralnog diska;
- biomaterijali u inženjerstvu tkiva;
 - alginat;

- gelanska guma;
- bioaktivno staklo;
- biomimetični bioreaktori;
 - protočni bioreaktori;
 - bioreaktori sa dinamičkom kompresijom;
 - bioreaktori sa hidrostatskim pritiscima.

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

- materijali i hemikalije;
- elektrohemijska sinteza nanočestica srebra;
- dobijanje nanokompozitnih Ag/alginatnih hidrogelova;
- izolacija eksplantata i hondrocita iz articularne hrskavice;
- određivanje citotoksičnosti Ag/alginatnih nanokompozita u 2D sistemima na monosloju ćelija;
- karakterizacija Ag/alginatnih hidrogelova u bioreaktoru sa dinamičkom kompresijom:
 - određivanje mehaničkih karakteristika;
 - određivanje citotoksičnosti u 3D kulturama tkiva;
 - određivanje kinetike otpuštanja srebra;
- dobijanje makroporoznih hidrogelova gelanske gume sa nanočesticama bioaktivnog stakla;
- karakterizacija makroporoznih hidrogelova gelanske gume sa nanočesticama bioaktivnog stakla:
 - određivanje poroznosti rehidratiranih makroporoznih nosača;
 - ispitivanje precipitacije hidroksiapatita u uslovima kontinualnog protoka, dinamičke kompresije i statičkim uslovima;
- dobijanje dvofaznih implantata za inženjerstvo osteohondralnog tkiva;
- karakterizacija dvofaznih implantata u bioreaktoru sa dinamičkom kompresijom;
- ispitivanje rada prototipa bioreaktora sa hidrostatskim pritiskom;
- analitičke metode karakterizacije materijala:
 - UV-vidljiva spektroskopija;
 - određivanje koncentracije jona srebra u rastvorima;
 - skenirajuća elektronska mikroskopija;
 - transmisiona elektronska mikroskopija;
 - energodisperzivna spektroskopija x-zracima;
 - rendgenografska difrakcija x-zraka;
 - infracrvena spektrometrijska analiza sa Furijeovom transformacijom (FTIR);
 - MTT test;
 - histološka analiza.

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

- dobijanje Ag/alginatnih koloidnih rastvora i hidrogelova;
- karakterizacija Ag/alginatnih nanokompozita:
 - citotoksičnost u 2D sistemima na monosloju ćelija;
 - karakterizacija u bioreaktoru sa dinamičkom kompresijom
 - mehaničke karakteristike;
 - citotoksičnost u 3D kulturama tkiva;
 - kinetika otpuštanja srebra iz Ag/alginatnih hidrogelova;
- dobijanje makroporoznih hidrogelova gelanske gume sa nanočesticama bioaktivnog stakla za inženjerstvo tkiva kosti;
- karakterizacija makroporoznih hidrogelova gelanske gume sa nanočesticama bioaktivnog stakla:
 - poroznost rehidratiranih makroporoznih nosača;
 - precipitacija hidroksiapatita u različitim hidrodinamičkim uslovima;

- dobijanje dvofaznih implantata za inženjerstvo osteohondralnog tkiva;
- karakterizacija dvofaznih implantata u bioreaktoru sa dinamičkom kompresijom;
- prototip bioreaktora sa hidrostatičkim pritiskom;
 - odziv senzora pritiska u komorama bioreaktora;
 - ispitivanje protoka fluida u komori bioreaktora;
 - određivanje režima rada bioreaktora.

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 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 dipl. inž. tehnologije-master Jovane Zvicer, „Primena biomimetičnih bioreaktora u dizajniranju i karakterizaciji novih biomaterijala za inženjerstvo tkiva“, 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 Hemijsko inženjerstvo, za koju je Tehnološko-metalurški fakultet Univerziteta u Beogradu matična ustanova. Za mentora se predlaže dr Bojana Obradović, redovni profesor Tehnološko metalurškog fakulteta Univerziteta u Beogradu (uža naučna oblast Hemijsko inženjerstvo).

U Beogradu, 02.10.2017. g.

ČLANOVI KOMISIJE

dr Bojana Obradović, redovni profesor
Univerziteta u Beogradu, Tehnološko-metalurški fakultet

dr Đorđe Janačković, redovni profesor
Univerziteta u Beogradu, Tehnološko-metalurški fakultet

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

dr Jasmina Stojkowska, naučni saradnik
Inovacioni centar Tehnološko-metalurškog fakulteta

dr Nenad Ignjatović, naučni savetnik
Institut tehničkih nauka SANU