

ЗАХТЕВ

за давање сагласности на реферат о урађеној докторској дисертацији

Молимо да, сходно члану 47. ст. 5. тачка 4. Статута Универзитета у Београду (“Гласник Универзитета у Београду” број 162/11, пречишћен текст, 167/12, 172/13 и 178/14), дате сагласност на реферат о урађеној докторској дисертацији кандидата:

Јасмине (Јован) Лазаревић, дипломирани фармацеут

КАНДИДАТ: **Јасмина Лазаревић** пријавила је докторску дисертацију под називом:
„Раманова спектроскопија фармаколошки активних супстанци и биокатализатора“
Из научне области: **ТЕХНОЛОШКО ИНЖЕЊЕРСТВО**

Универзитет је дана **25.03.2019.** године, својим актом **61206-1329/2-19**, дао сагласност на предлог теме докторске дисертације која је гласила:

„ Раманова спектроскопија фармаколошки активних супстанци и биокатализатора “

Комисија за оцену и одбрану докторске дисертације кандидата **Јасмине Лазаревић** образована је на седници Наставно-научног већа одржаној **24.12.2019.** године Одлуком Факултета под бр. **35/416**, у саставу:

Име и презиме	Звање	Научна област
1.Др Бранко Бугарски	Редовни професор	Хемијско инжењерство
2.Др Зорица Кнежевић-Југовић	Редовни професор	Биохемијско инжењерство и биотехнологија
3.Др Диана Бугарски	Научни саветник	Медицинске науке, биомедицина
4.Зоран Поповић	Академик,Научни саветник	Физика кондензованог стања материје

Студент је уписан на докторске студије школске 2013/2014. године.

На захтев студента, декан је донео Решење број 20/8 од 21.02.2017. године о одобрењу мировања права и обавеза у шк. 2016/2017. години, на основу поднетих докумената.

Наставно-научно веће Факултета прихватило је реферат Комисије за оцену и одбрану докторске дисертације на седници одржаној дана **30.01.2020.** године.

ДЕКАН ФАКУЛТЕТА

Проф. др Петар Ускоковић

На основу чл. 40. став 3. Закона о високом образовању, чл. 112. став 3. Статута Универзитета у Београду, чл. 88. став 3. Статута ТМФ-а и чл. 39. Правилника о докторским студијама ТМФ, на седници Наставно-научног већа Технолошко-металуршког факултета од 30.01.2020 године, донета је

О Д Л У К А

о прихватању Реферата о оцени докторске дисертације

Прихвата се Реферат Комисије у саставу: др Бранко Бугарски, редовни професор Универзитета у Београду, Технолошко-металуршки факултет др Зорица Кнежевић-Југовић, редовни професор Универзитета у Београду, Технолошко-металуршки факултет, др Диана Бугарски, научни саветник Универзитета у Београду, Институт за медицинска истраживања, академик Зоран В. Поповић, научни саветник Универзитета у Београду Институт за физику, о прегледу и оцени урађене докторске дисертације под називом: „**Раманова спектроскопија фармаколошки активних супстанци и биокатализатора**“ коју је поднела **Јасмина Лазаревић**, дипломирани фармацеут и упућује се на сагласност Већу научних области техничких наука Универзитета у Београду.

Веће научних области техничких наука Универзитета у Београду дало је сагласност на предлог теме докторске дисертације Јасмине Лазаревић, под називом „**Раманова спектроскопија фармаколошки активних супстанци и биокатализатора**“ Одлуком број: 61206-1329/2-19 од 25.03.2019. године.

Верификација научних доприноса:

Категорија M21:

1. **Lazarević J.J.**, Kukolj T., Bugarski D., Lazarević N., Bugarski B., Popović Z.V.: *Probing primary mesenchymal stem cells differentiation status by micro-Raman spectroscopy*, - Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy, Vol. 213, 2019, pp 384–390. (IF=2.931) (ISSN 1386-1425)
2. **Lazarević J.J.**, Ralević U, Kukolj T., Bugarski D., Lazarević N., Bugarski B., and Zoran V. Popović, *Influence of chemical fixation process on primary mesenchymal stem cells evidenced by Raman spectroscopy*, -Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy, Vol. 216, 2019, pp 173–178. (IF=2.931) (ISSN 1386-1425)

Категорија M22:

Lazarević J.J., Uskoković-Marković S., Jelikić-Stankov M., Radonjić M., Tanasković D., Lazarević N., Popović Z.V.: *Intermolecular and low-frequency intramolecular Raman scattering study of racemic ibuprofen*, -Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy, Vol 126, 2014, pp 301–305. IF 2.653, doi.org/10.1016/j.saa.2014.01.135.

Одлуку доставити: Већу научних области техничких наука Универзитета, ментору, Служби за наставно-студентске послове, Библиотеци и Архиви факултета.

Д Е К А Н

Проф. др Петар Ускоковић

НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ

Предмет: Реферат о урађеној докторској дисертацији кандидата Јасмине Ј. Лазаревић

Одлуком бр.35/416 од 24.12.2019. године, именовани смо за чланове Комисије за преглед, оцену и одбрану докторске дисертације кандидата Јасмине Ј. Лазаревић под насловом:

„Раманова спектроскопија фармаколошки активних супстанци и биокатализатора“.

После прегледа достављене Дисертације и других пратећих материјала и разговора са Кандидатом, Комисија је сачинила следећи

РЕФЕРАТ

1. УВОД

1.1. Хронологија одобравања и израде дисертације

Јасмина Ј. Лазаревић, дипл. фармацевт, је уписала докторске академске студије Биохемијског инжењерства и биотехнологије на Технолошко-металуршком факултету Универзитета у Београду, школске 2013/2014. године. Због породичног одсуства и одсуства ради неге детета, школска 2016/2017. година је била у статусу мировања.

Кандидат је предложила тему докторске дисертације под називом „Раманова спектроскопија фармаколошки активних супстанци и биокатализатора“ 25.12.2018. године.

Одлуком број 35/37 Научно-наставног већа Технолошко-металуршког факултета од 31.01.2019. године, именована је Комисија за оцену подобности теме и кандидата Јасмине Ј. Лазаревић за израду докторске дисертације и научне заснованости теме, у саставу:

др Бранко Бугарски, редовни професор, Универзитет у Београду, Технолошко-металуршки факултет

др Зорица Кнежевић-Југовић, редовни професор, Универзитет у Београду, Технолошко-металуршки факултет,

Академик Зоран Поповић, научни саветник, Универзитет у Београду, Институт за физику.

Научно-наставно веће је на седници одржаној 07.03.2019. године размотрило предложену тему и закључило да је тема подобна за израду докторске дисертације. За ментора је одређен др Бранко Бугарски, редовни професор Универзитета у Београду, Технолошко-металуршки факултет.

На захтев Технолошко-металуршког факултета број 35/82 од 14.03.2019, Веће научних области техничких наука је на седници одржаној 25.03.2019. године донело сагласност на

предлог теме докторске дисертације кандидата Јасмине Ј. Лазаревић, под насловом „Раманова спектроскопија фармаколошки активних супстанци и биокатализатора“.

Кандидат је 16.12.2019. године предала на преглед и оцену докторску дисертацију под насловом „Раманова спектроскопија фармаколошки активних супстанци и биокатализатора“ (Raman spectroscopy of pharmacologically active compounds and biocatalysts).

Катедра за хемијско инжењерство поднела је Научно-наставном већу Технолошко-металуршког факултета предлог за именовање Комисије за оцену и одбрану докторске дисертације. На својој седници одржаној 24.12.2019. године, Научно-наставно веће Технолошко-металуршког факултета именovalo је Комисију за оцену и одбрану докторске дисертације у саставу:

др Бранко Бугарски, редовни професор, Универзитет у Београду, Технолошко-металуршки факултет

др Зорица Кнежевић-Југовић, редовни професор, Универзитет у Београду, Технолошко-металуршки факултет,

др Диана Бугарски, научни саветник, Универзитет у Београду, Институт за медицинска истраживања,

Академик Зоран Поповић, научни саветник, Универзитет у Београду, Институт за физику у Београду.

1.2. Научна област дисертације

Истраживања спроведена у оквиру ове докторске дисертације припадају научној области Технолошко инжењерство, ужа научна област Биохемијско инжењерство и биотехнологија, за коју је матичан Технолошко-металуршки факултет. На основу досадашњих публикација (Google Scholar h-индекс 32) и активности у овој области, за ментора је одређен др Бранко Бугарски, редовни професор Технолошко-металуршког факултета Универзитета у Београду. Проф. Бугарски је руководио пројекта ИИИ 46010 на ком је кандидат ангажован.

1.3. Биографски подаци о кандидату

Јасмина Ј. Лазаревић је рођена 05.10.1985. године у Београду. Основну школу и гимназију завршила је у Зрењанину. Школске 2004/2005. године уписала је основне академске студије на Фармацеутском факултету Универзитета у Београду, смер дипломирани фармацеут. Дипломирала је у априлу 2011. године са радом под називом „Примена раманске спектроскопије у фармацији“. Након обавезног једногодишњег приправничког стажа (Апотека Београд, апотека специјалне болнице за плућне болести Др Васа Савић, Зрењанин) и положеног стручног испита за фармацеуте, школске 2012/2013. године запослена је као сарадник у настави на Катедри за аналитичку хемију Фармацеутског факултета Универзитета у Београду, где је ангажована на припреми и извођењу практичне наставе и пратећих активности на неколико обавезних и изборних предмета. Докторске академске студије уписала је на Технолошко-металуршком факултету Универзитета у Београду школске 2013/2014. године, студијски програм Биохемијско инжењерство и биотехнологија. Положила је све испите предвиђене планом и програмом са просечном оценом 10,00. Научно-истраживачку активност започела је децембра 2013. године у Иновационом центру Технолошко-металуршког факултета, ангажовањем на пројекту Министарства просвете, науке и технолошког развоја под бројем ИИИ 46010 „Развој нових инкапсулационих ензимских технологија за производњу биокатализатора и биолошки активних компонената хране у циљу повећања њене конкурентности, квалитета и безбедности“. Од 1. маја 2018. запослена је у Центру за физику чврстог стања и нове материјале Института за физику у Београду као истраживач сарадник, у оквиру истог пројекта.

2. ОПИС ДИСЕРТАЦИЈЕ

2.1. Садржај дисертације

Докторска дисертација кандидата Јасмине Ј. Лазаревић, дипломираног фармацеута, под називом „Раманова спектроскопија фармаколошки активних супстанци и биокатализатора“ писана је на српском језику. Садржи 99 страна (од чега је нумерисано 83), 34 слике, 3 табеле и 136 литературних навода. Дисертација има следећи садржај:

Резиме (на српском и енглеском језику),

Увод (Раманова спектроскопија и мезенхимске матичне ћелије (ММЋ), Раманова спектроскопија и полиморфизам, Кратак преглед),

Метод и експеримент (Историјски развој Раманове спектроскопије, Експериментална поставка, Припрема узорака, Експериментални услови и обрада података, Ибупрофен); *Мезенхимске матичне ћелије: диференцијација и хемијска фиксација* (Испитивање диференцијационог статуса ПД-ММЋ Рамановом спектроскопијом: резултати и дискусија, Праћење утицаја хемијске фиксације на примарне ММЋ методом Раманове спектроскопије: резултати и дискусија),

Полиморфизам фармаколошки активних једињења (Кристална структура (RS)-ибупрофена, Унутрашње вибрације (RS)-ибупрофена, Међумолекулске вибрације (RS)-ибупрофена), *Закључак*,

Литература.

Поред тога, дисертација садржи биографију и библиографију кандидата, потписане изјаве о ауторству, коришћењу и истоветности штампане и електронске верзије докторског рада.

2.2. Кратак приказ појединачних поглавља

У првом, уводном поглављу, описане су матичне ћелије, са посебним освртом на мезенхимске матичне ћелије које, због својих особина и одсуства етичких питања која би се довела у везу са њиховом изолацијом, представљају вредан ћелијски извор у регенеративној медицини и ткивном инжењерингу. Такође, описане су мезенхимске матичне ћелије пореклом из перидонцијума на којима је експериментално мерено Раманово расејање. Представљена је Раманова спектроскопија, њене предности и значај у наукама о живим системима, преглед тренутног стања у тој области, као и отворена питања. Даље, представљен је проблем идентификације полиморфних облика фармаколошки активних супстанци у свим фазама развоја лека, као и значај Раманове спектроскопије у овој области на примеру ибупрофена, са фокусом на међумолекулским вибрацијама у нискоенергијском делу спектра. Поред тога, у овом поглављу дефинисани су циљеви истраживања у оквиру дисертације. На крају поглавља, дат је кратак приказ њеног садржаја.

У другом поглављу, *Метод и експеримент*, представљен је историјски развој Раманове спектроскопије, на којој се заснива ова дисертација. Класична теорија Рамановог расејања приказана је детаљно, уз осврт на квантну теорију и њене закључке који су круцијални за разумевање ове методе. Описане су и шематски приказане коришћене експерименталне поставке и услови мерења Рамановог расејања, како за мезенхимске матичне ћелије, тако и за ибупрофен. У овом поглављу, описана је изолација и култивација мезенхимских матичних ћелија пореклом из перидонцијума и припрема узорака анализираних Рамановом спектроскопијом. Такође, приказано је на који начин су експериментални подаци, добијени раманском анализом ових ћелија, обрађени и статистички третирани. Како се Раманова спектроскопија одликује, између осталог, и тиме да специфична припрема узорака није неопходна, то је и наглашено код ибупрофена.

У поглављу *Мезенхимске матичне ћелије: диференцијација и хемијска фиксација*, представљени су оригинални научни резултати добијени анализом појединачних (single-cell) периодонталних матичних ћелија методом Раманове спектроскопије. Наиме, рамански спектри ових ћелија упоређени су са раманским спектрима добијеним након што су ове ћелије стимулисане да диференцирају одређено време у ћелије кости, хрскавице и масног ткива. Вршено је испитивање две серије узорака и то на стаклу које, као што је познато, даје велики допринос укупном раманском спектру. Иако је то ометајући фактор, показано је да је анализа и у таквим условима могућа, тако што је занемарен спектрални регион испод 1000 cm^{-1} . Добијене спектралне разлике су идентификоване, описане и установљено је да су у сагласности са литературом. Такође, дата је и статистичка анализа ових резултата методом анализе главних компонената, која је потврдила груписања спектра на основу њихових заједничких карактеристика. Даље, испитиван је утицај хемијских фикстива, формалдехида и метанола, на раманске спектре матичних ћелија периодонцијума како би се утврдио најпогоднији начин за очување локализације биомолекула. Ради елиминације ометајућих фактора, као што је допринос супстрата укупном раманском спектру, мерење је вршено на плочицама калцијум-флуорида раманског степена чистоте. Установљено је да разлике постоје, иако нису велике. Означени су главни доприноси раманским спектрима, а резултати су статистички обрађени методом анализе главних компонената.

У четвртном поглављу, под називом *Полиморфизам фармаколошки активних једињења: ибупрофен*, дат је критички осврт на различите приступе анализи (интра- и интермолекулске вибрације) на примеру ибупрофена, једног од најчешће ординираних нестероидних анти-инфламатора. Резултати добијени у експерименту Рамановог расејања подржани су симулацијама у оквиру теорије функционала густине у програмском пакету Quantum Espresso. У делу спектра испод 200 cm^{-1} уочено је присуство вибрационих мода које су последица интермолекулских интеракција и у директној су вези са кристалном структуром.

У последњем поглављу, наведени су закључци до којих се дошло применом методе Раманове спектроскопије у анализи матичних ћелија и кристалне структуре ибупрофена.

3. ОЦЕНА ДИСЕРТАЦИЈЕ

3.1. Савременост и оригиналност

Развојем медицине и фармације расте потреба за новим аналитичким техникама које би омогућиле брзу, поуздану и исплативу карактеризацију анализата без додатне припреме узорака. Због својих особина, Раманова спектроскопија намеће се као метода избора. Ова вибрациона оптичка метода пружа информације о анализираном узорку на молекулском нивоу, што је чини примењивом у најразличитијим областима. Регенеративна медицина, у којој мезенхимске матичне ћелије имају значајну улогу, тренутно је у повоју. Ипак, развој терапија заснованих на примени мезенхимских матичних ћелија спречава непостојање метода за идентификацију ових ћелија. Како Раманова спектроскопија даје јасан и недвосмислен увид у јединствену вибрациону структуру на основу које је могуће аналит испитати (и одредити), и то на нивоу појединачне ћелије, рад на овој тематици омогућава превазилажење једне од препрека у развоју регенеративне медицине, ткивног инжењеринга и др. У литератури до сада није била забележена анализа мезенхимских матичних ћелија периодонцијума методом Раманове спектроскопије, као ни испитивање утицаја хемијских фикстива на њихове раманске спектре, те су експериментални резултати ове тезе значајни допринос развоју и представљају корак даље у популаризацији и афирмацији ове методе.

Фармаколошки активне супстанце су органски молекули најчешће изоловани у облику кристалних соли. Манипулација приликом израде фармацеутског облика може довести до промена форме чврсте супстанце, а све промене се врло лако могу уочити у раманском спектру. Већина фармацеутских производа су чврстог стања, те је и знање о карактеристикама активних супстанци и ексципијенаса у том облику од виталног значаја за развој у ефикасан дозирани облик. Увид у физичке и хемијске особине, као што су растворљивост и стабилност, нарочито у току иницијалних фаза развоја лека спречава компликације током даљег процеса производње и побољшава њихов квалитет. Стога, неопходно је разумевање полиморфизма и понашања кристалне структуре било које фармацеутски релевантне супстанце. Полиморфизам се дефинише као особина супстанце да егзистира у две или више кристалних структура. Познато је да код различитих полиморфних облика може доћи до малих промена положаја и/или интензитета раманских мода у високоенергијском делу спектра, који представља интрамолекулске вибрације, а услед пертурбације електронске структуре молекула окружењем. Међутим, на примеру ибупрофена, акценат је стављен на нискоенергијски део Рамановог спектра, где се очекује појава вибрационих мода услед интермолекулских интеракција које су у директној вези са кристалном структуром.

Током израде докторске дисертације, дефинисани су услови и оптимизоване експерименталне процедуре које омогућавају примену Раманове спектроскопије у испитивању статуса диференцијације мезенхимских матичних ћелија периодонцијума, а избор фиксирајућег средства је расветљен када је у питању Раманова спектроскопија ових ћелија. Такође, приказано је на који начин ова метода одговара на захтеве фармацеутске индустрије у погледу идентификације полиморфних облика, што је изузетно значајно и са аспекта формулације у дозирани облик, и са аспекта терапијског ефекта.

3.2. Осврт на референтну и коришћену литературу

Током израде докторске дисертације, кандидат је детаљно истражио релевантну литературу и коректно навео научне чланке који су у вези са темом дисертације. Наведено је 136 библиографских референци. Литература садржи чланке објављене у реномираним расписима, релевантне за проблематику проучавању у дисертацији, што говори о актуелности и значају истраживања. У оквиру дисертације, извршено је поређење експериментално добијених података са подацима наведеним у литератури.

3.3. Опис и адекватност примењених научних метода

Сви резултати кандидата добијени су експерименталним мерењем Рамановог расејања и анализом добијених спектра. Ова метода заснована је на Рамановом ефекту- нееластичном расејању светлости на материјалу. У делу дисертације који се односио на испитивање мезенхимских матичних ћелија, ћелије су анализирале и стандардним цитолошким тестовима (бојењем) ради потврђивања процеса диференцијације. У делу који се бавио испитивањем ибупрофена Рамановом спектроскопијом, резултати су подржани нумеричким симулацијама у оквиру теорије функционала густине, спроведеним помоћу програмског пакета Quantum Espresso.

Мерења Рамановог расејања вршена су на узорцима мезенхимских матичних ћелија пореклом из периодонцијума помоћу тростепеног раманског система у микрораманској конфигурацији са расејањем уназад (TriVista 557), што је обезбедило добијање спектра високе резолуције. Поред тога, једностепеним системом (NTegra), који је такође у микрораманској конфигурацији и са расејањем уназад, али и спрегнут са микроскопом атомских сила који омигућава дуготрајније фокусирање, добијене су мапе раманских

спектра. Анализом 2D раманских мапа, добијени су подаци у вези са утицајем фиксатива на мезенхимске матичне ћелије. Аквиизиција сигнала вршена је CCD детектором са хлађењем течним азотом, односно са термоелектричним хлађењем. Ћелије су за потребе мерења раманског расејања посебно припремљене у Лабораторији за експерименталну хематологију и матичне ћелије, Института за медицинска истраживања Универзитета у Београду. Троструки Раман систем, Jobin Yvon T64000, коришћен је у анализи кристалне структуре ибупрофена. Нискотемпературска мерења вршена су помоћу KONTI Cryo-Vac криостата у ком се узорак хлади течним азотом или течним хелијумом.

Анализа и обрада спектра вршене су помоћу програмских пакета Origin и MATLAB. Оне подразумевају усредњавање и нормирање спектра, као и теоријско моделовање одређених модова одговарајућим профилима линија (ибупрофен) у циљу одређивања њихове енергије и полуширине, као најважнијих параметара за даљу интерпретацију резултата. Статистичка обрада резултата извршена је применом анализе главних компонената.

Раманова спектроскопија показала се успешном и погодном техником у анализи мезенхимских матичних ћелија, ћелија насталих њиховом диференцијацијом, као и вибрација кристалне решетке ибупрофена.

3.4. Применљивост остварених резултата

Резултати остварени током рада на докторској дисертацији од значаја су за базу раманских спектра мезенхимских матичних ћелија периодонцијума, ћелија насталих њиховом диференцијацијом, али и других врста ћелија услед велике сличности раманских спектра хуманих ћелија. Тек fine разлике у спектрима откривају праву природу ћелија. Такође, директна примена ове методе у фармацији за идентификацију и карактеризацију различитих полиморфа кристалих супстанци умногоме олакшава рад на формулацијама лековитих супстанци и спречава евентуалне промене током читавог периода складиштења. Тиме се мисли и на финансијски аспект производње лекова.

3.5. Оцена достигнутих способности кандидата за самостални научни рад

Кандидат је кроз рад на дисертацији овладао научно-истраживачком методологијом и показао способност за самосталан истраживачки рад, као и за рад у истраживачком тиму. Оспособљена је да направи избор литературе, са критичким освртом на исту, припреми и реализује експерименте Рамановог расејања, анализира добијене резултате и адекватно их интерпретира. Учествовала је на неколико међународних конференција, где је показала способност да јасно излаже и дискутује своје резултате. Такође, обучена је да самостално формира научни чланак и представи своје резултате. Поседује све квалитете неопходне за научно-истраживачки рад и самосталну презентацију научних резултата.

4. ОСТВАРЕНИ НАУЧНИ ДОПРИНОС

4.1. Приказ остварених научних доприноса

У дисертацији се јасно могу уочити следећи научни доприноси:

- Означене су раманске траке у на стаклу добијеним спектрима матичних ћелија и ћелија насталих њиховом диференцијацијом. Анализиране и описане су њихове спектралне разлике и извршена статистичка анализа у циљу потврђивања постојања разлике.

- Означене су и идентификоване раманске траке у спектрима матичних ћелија фиксираних хемијским фиксативима различитог механизма дејства (формалдехидом и метанолом). Извршено је поређење спектра и утврђен утицај процеса фиксације на раманске спектре.
- Означене су раманске моде које се појављују у спектрима ибупрофена, са посебним освртом на нискоенергијски део спектра који директно одговара кристалној структури испитиваног полиморфног облика. Утврђена је сагласности са теоријски предвиђеним модама.

4.2. Критичка анализа резултата истраживања

Имајући у виду да приликом анализе раманских спектра сигнал који потиче од супстрата у значајној мери отежава/спречава испитивање трајних препарата, у дисертацији је описана процедура, као и експериментална поставка којом је успешно превазиђен овај проблем анализом мезенхимских матичних ћелија на стаклу. Због финансијског аспекта ово представља значајан корак у даљем развоју методе, јер адекватнији супстрати значајно поскупљују трошкове анализе и онемогућавају њену имплементацију.

Познато је да фиксатив у великој мери уноси промене у узорак, стога је од великог значаја утврдити релативну осетљивост методе услед различитог третмана узорака у процесу фиксације. Избор фиксатива може имати одлучујући значај за ток и успешан исход анализе, имајући у виду да различити фиксативи у различитој мери чувају различите биохемијске супстанце.

Асигнацијом нисколежећих мода на примеру ибупрофена, које су у директној вези са кристалном структуром, дат је допринос обезбеђењу квалитета током процеса производње, али и складиштења оних лекова који показују полиморфизам, на веома једноставан и недвосмислен начин.

4.3. Верификација научних доприноса

Категорија M21:

1. **Lazarević J.J.**, Kukolj T., Bugarski D., Lazarević N., Bugarski B., Popović Z.V.: *Probing primary mesenchymal stem cells differentiation status by micro-Raman spectroscopy*, - Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy, Vol. 213, 2019, pp 384–390. (**IF=2.931**) (ISSN 1386-1425)
2. **Lazarević J.J.**, Ralević U, Kukolj T., Bugarski D., Lazarević N., Bugarski B., and Zoran V. Popović, *Influence of chemical fixation process on primary mesenchymal stem cells evidenced by Raman spectroscopy*, -Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy, Vol. 216, 2019, pp 173–178. (**IF=2.931**) (ISSN 1386-1425)

Категорија M22:

1. **Lazarević J.J.**, Uskoković-Marković S., Jelikić-Stankov M., Radonjić M., Tanasković D., Lazarević N., Popović Z.V.: *Intermolecular and low-frequency intramolecular Raman*

Категорија M34:

1. **Lazarević J. J.**, Kukolj T., Bugarski D., Lazarević N., Popović Z. V., and Bugarski B., Probing mesenchymal stem cells differentiation status by micro Raman spectroscopy, *Fourteenth Young Research Conference - Material Science and Engineering*, p. 6, Belgrade, Serbia, December 9th-11th, (2015).
2. **Lazarević J. J.**, Kukolj T., Ralević U., Bugarski D., Lazarević N., Bugarski B., and Popović Z.V., Raman spectroscopy study of primary mesenchymal stem cells, *The 20th Symposium on Condensed Matter Physics*, p. 48, Belgrade, Serbia, October 7th-11th, (2019).
3. **Lazarević J. J.**, Kukolj T., Ralević U., Bugarski D., Lazarević N., Bugarski B., and Popović Z.V., Single cell Raman scattering study of mesenchymal stem cells, *Eighteenth Young Researchers Conference – Material Science and Engineering*, p. 7, Belgrade, Serbia, December 4th-6th, (2019).

5. ЗАКЉУЧАК И ПРЕДЛОГ

На основу свега наведеног, Комисија констатује да докторска дисертација Јасмине Ј. Лазаревић, дипломираног фармацеута, под насловом „Раманова спектроскопија фармаколошки активних супстанци и биокатализатора“ (Raman spectroscopy of pharmacologically active compounds and biocatalysts), испуњава све формалне и суштинске услове прописане Законом о високом образовању, као и прописе Универзитета у Београду и Технолошко-металуршког факултета.

Докторска дисертација кандидата Јасмине Ј. Лазаревић бави се испитивањем мезенхимских матичних ћелија перидонцијума и ћелија насталих њиховом диференцијацијом методом Раманове спектроскопије, на стаклу као јефтиним и досупним супстрату који, с друге стране, знатно отежава анализу својим доприносом Рамановом спектру. Установљени су услови мерења раманских спектра којима се остварују квалитетни резултати. Фине разлике у спектрима између две групе ћелија означене су и окарактерисане. Потврђено је слагање са подацима из литературе. Уједно, то су и први резултати анализе матичних ћелија перидонцијума добијени овом методом, чиме је дат допринос бази спектра који могу помоћи у идентификацији и карактеризацији ове врсте ћелија. Такође, извршена је анализа утицаја хемијских фиксатива различитог механизма дејства, формалдехида и метанола, на раманске спектре ових ћелија и утврђено је да избор фиксатива у великој мери одређује циљ анализе. Разлог је у томе што различити фиксативи у различитој мери чувају одређене молекуле. Такође, са аспекта контроле и обезбеђења квалитета у фармацији, значајна је појава и благовремено откривање полиморфних облика кристалних супстанци који могу настати током израде дозираног облика, али и током периода складиштења. Различите методе се примењују у овој области, а Раманова спектроскопија на поуздан и ефикасан начин, анализом нискоенергијског дела спектра на примеру ибупрофена, који је у директној вези са кристалном структуром, олакшава овај процес.

Резултати проистекли из истраживања спроведеног у оквиру докторске дисертације кандидат је објавио у врхунском и истакнутом међународном часопису и представио стручној јавности на међународним конференцијама. На основу увида у докторску дисертацију и радове кандидата, Комисија констатује да дисертација даје оригиналан и савремен научни допринос и да је кандидат током израде дисертације показао способност за самосталан научно-

истраживачки рад. Комисија предлаже Наставно-научном већу Технолошко-металуршког факултета да се докторска дисертација под називом „Раманова спектроскопија фармаколошки активних супстанци и биокатализатора“ кандидата Јасмине Ј. Лазаревић прихвати, изложи на увид јавности и упути на коначно усвајање Већу научних области техничких наука Универзитета у Београду.

ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ

.....
Др Бранко Бугарски, редовни професор
Универзитет у Београду, Технолошко-металуршки факултет

.....
Др Зорица Кнежевић-Југовић, редовни професор
Универзитет у Београду, Технолошко-металуршки факултет

.....
Др Диана Бугарски, научни саветник
Универзитет у Београду, Институт за медицинска истраживања

.....
Академик Зоран В. Поповић, научни саветник
Универзитет у Београду, Институт за физику