

Факултет Технолошко-металуршки

УНИВЕРЗИТЕТ У БЕОГРАДУ

35/217
(Број захтева)
29. 8. 2025.
(Датум)

Веће научних области техничких наука
(Назив већа научне области коме се захтев упућује)

ЗАХТЕВ

за давање сагласности на одлуке о усвајању извештаја Комисије за оцену докторске дисертације и о именовању комисије за одбрану

Молимо да, сходно чл. 48 ст. 5 тач. 3) Статута Универзитета у Београду („Гласник Универзитета“ бр. 201/2018, 207/2019, 213/2020, 214/2020, 217/2020, 230/21, 232/22, 233/22 и 236/22), дате сагласност на одлуку о прихватању теме докторске дисертације::

КАНДИДАТ Ања (Иван) Петров Иванковић
(име, име једног од родитеља и презиме)

студент докторских студија на студијском програму: **Биохемијско инжењерство и биотехнологија**

пријавио је докторску дисертацију под називом:

Ензимски потпомогнута производња пребиотика за топикалну примену и одређивање њихових структурних и функционалних својстава

из научне области: Технолошко инжењерство
Универзитет је дана 19. 1. 2022. својим актом под бр. 61206-176/2-22 дао сагласност на предлог теме докторске дисертације која је гласила:

Ензимски потпомогнута производња пребиотика за топикалну примену и одређивање њихових структурних и функционалних својстава

Име и презиме ментора: др Дејан Безбрадица, редовни професор Универзитета у Београду, Технолошко-металуршки факултет.

Име и презиме ментора 2: др Марија Ћоровић, виши научни сарадник Универзитета у Београду, Технолошко-металуршки факултет.

Комисија за оцену докторске дисертације именована је на седници одржаној 24. 4. 2025. одлуком факултета под бр. 35/98, у саставу:

	Име и презиме члана комисије	звање	научна област	Установа у којој је запослен
1.	Др Рада Пјановић	редовни професор	Хемијско инжењерство	ТМФ
2.	Др Мирјана Рајилић-Стојановић	ванредни професор	Биохемијско инжењерство и биотехнологија	ТМФ
3.	Др Дијана Крстић Милошевић	научни саветник	Биологија	ИБИ „Синиша Станковић“

Датум стављања извештаја Комисије и докторске дисертације на увид јавности 2. 6. 2025.

Наставно-научно веће факултета усвојило је извештај Комисије за оцену докторске дисертације на седници одржаној дана 28. 8. 2025.

Комисија за одбрану докторске дисертације именована је на седници одржаној **28. 8. 2025.**

одлуком факултета под бр. 35/217, у саставу:

	Име и презиме члана комисије	звање	научна област	Установа у којој је запослен
1.	Др Рада Пјановић	редовни професор	Хемијско инжењерство	ТМФ
2.	Др Мирјана Рајилић-Стојановић	ванредни професор	Биохемијско инжењерство и биотехнологија	ТМФ
3.	Др Дијана Крстић Милошевић	научни саветник	Биологија	ИБИ „Синиша Станковић“

Напомена: уколико је члан Комисије у пензији навести датум пензионисања.

Студент је уписан на докторске студије школске 2018/2019. године.

Решењем декана бр. 20/231 од 29. 10. 2024. одобрено је продужење рока за завршетак студија до истека троструког броја школских година потребних за реализацију уписаног студијског програма, односно до 30. 9. 2027. године

ДЕКАНКА ФАКУЛТЕТА

др Мирјана Кијевчанин, редовни професор

-
- Прилози:**
1. Одлука Наставно-научног већа о усвајању извештаја Комисије за оцену докторске дисертације и одлука о именовању Комисије за одбрану докторске дисертације
 2. Извештај Комисије о оцени докторске дисертације
 3. Примедбе на извештај Комисије о оцени докторске дисертације (уколико их је било) и мишљење Комисије о примедбама

Напомена: Факултет доставља Универзитету захтев са прилозима у електронској форми и у једном писаном примерку за архиву Универзитета



Република Србија
Универзитет у Београду
Технолошко-металуршки факултет

РЕПУБЛИКА СРБИЈА
УНИВЕРЗИТЕТ У БЕОГРАДУ
ТЕХНОЛОШКО-МЕТАЛУРШКИ ФАКУЛТЕТ

Бр. 20/231
29 OCT 2024 год.
БЕОГРАД

На основу члана 101. Статута Универзитета у Београду ("Гласник Универзитета у Београду бр. 201/2018") и члана 76. Статута Технолошко-металуршког факултета у Београду, као и захтева студента за продужење рока за завршетак студија Декан доноси

РЕШЕЊЕ

о продужењу рока за завршетак студија

Студенту **Ања Петров Иванковић**, број индекса 2018/4002, уписана у прву годину докторских академских студија школске 2018/2019 године продужава се рок за завршетак студија до истека троструког броја школских година потребних за реализацију уписаног студијског програма, односно до 30.09.2027 године.

Деканка
Za M. Kiševčanin
Проф. др Мирјана Кијевчанин



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. 41. Правилника о докторским студијама ТМФ, на седници Наставно-научног већа Технолошко-металуршког факултета од 28. 8. 2025. године, донета је

О Д Л У К А

о прихватању Извештаја о оцени докторске дисертације

Прихвата се Извештај Комисије у саставу: др Рада Пјановић, редовни професор Универзитета у Београду, Технолошко-металуршки факултет, др Мирјана Рајиличић-Стојановић, ванредни професор Универзитета у Београду, Технолошко-металуршки факултет и др Дијана Крстић Милошевић, научни саветник, Универзитета у Београду, Институт за биолошка истраживања „Синиша Станковић“, Институт од националног значаја за Републику Србију, о прегледу и оцени урађене докторске дисертације под називом: **„Ензимски потпомогнута производња пребиотика за топикалну примену и одређивање њихових структурних и функционалних својстава“** коју је поднела **Ања Петров Иванковић**, мастер инжењер технологије 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 Ање Петров Иванковић, под називом **„Ензимски потпомогнута производња пребиотика за топикалну примену и одређивање њихових структурних и функционалних својстава“** Одлуком број: 61206-176/2-22 од 19. 1. 2022. године.

Верификација научних доприноса:

Категорија M21a:

1. Petrov Ivanković, A., Milivojević, A., Ćorović, M., Simović, M., Banjanac, K., Jansen, P., Vukočić, A., van den Bogaard, E., Bezbradica, D.: In Vitro Evaluation of Enzymatically Derived Blackcurrant Extract as Prebiotic Cosmetic Ingredient: Extraction Conditions Optimization and Effect on Cutaneous Microbiota Representatives, - *Chemical and Biological Technologies in Agriculture*, vol. 10, no. 125, pp. 1-15, 2023, **IF(2022) = 6.6**, (ISSN 2196-5641), DOI: 10.1186/s40538-023-00502-8.

Категорија M21:

1. Petrov Ivanković, A., Ćorović, M., Milivojević, A., Simović, M., Banjanac, K., Veljković, M., Bezbradica, D.: Berries Pomace Valorization: From Waste to Potent Antioxidants and Emerging Skin Prebiotics, - *International Journal of Fruit Science*, vol. 24, no. 1, pp. 85-101, 2024, **IF(2023) = 2.4**, (ISSN 1553-8362), DOI: 10.1080/15538362.2024.2322743.

2. Petrov Ivanković, A., Ćorović, M., Milivojević, A., Blagojević, S., Radulović, A., Pjanović, R., Bezbradica, D.: Assessment of Enzymatically Derived Blackcurrant Extract as Cosmetic Ingredient—Antioxidant Properties Determination and In Vitro Diffusion Study, - *Pharmaceutics*, vol. 16, no. 1209, pp. 1-13, 2024, **IF(2023) = 4.9**, (ISSN 1999-4923), DOI: 10.3390/pharmaceutics16091209.

Категорија M22:

1. Petrov, A., Ćorović, M., Milivojević, A., Simović, M., Banjanac, K., Pjanović, R., Bezbradica, D.: Prebiotic effect of galacto-oligosaccharides on the skin microbiota and determination of their diffusion properties, - *International Journal of Cosmetic Science*, vol. 44, no. 3, pp. 309-319, 2022, **IF(2020) = 2.97**, (ISSN 0142-5463), DOI: 10.1111/ics.12778.

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

Д Е К А Н К А

Проф. др Мирјана Кијевчанин

ДV

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. 41. и 42. Правилника о докторским студијама ТМФ, на седници Наставно-научног већа Технолошко-металуршког факултета од 28. 8. 2025. године, донета је

О Д Л У К А

о именовању Комисије за одбрану докторске дисертације

Именује се Комисија за одбрану докторске дисертације **Ање Петров Иванковић**, мастер инжењера технологије, са темом под називом **„Ензимски потпомогнута производња пребиотика за топикалну примену и одређивање њихових структурних и функционалних својстава“**, у саставу:

1. Др Рада Пјановић, редовни професор Универзитета у Београду, Технолошко-металуршки факултет,
2. Др Мирјана Рајилић-Стојановић, ванредни професор Универзитета у Београду, Технолошко-металуршки факултет,
3. Др Дијана Крстић Милошевић, научни саветник Универзитета у Београду, Институт за биолошка истраживања „Синиша Станковић“, Институт од националног значаја за Републику Србију Др Милан Миливојевић, ванредни професор Универзитета у Београду, Технолошко-металуршки факултет.

Одлуку доставити: Одлуку доставити: члановима Комисије, Универзитету у Београду, Служби за наставно-студентске послове и Архиви Факултета.

Д Е К А Н К А

Проф. др Мирјана Кијевчанин

НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ

Предмет: Реферат о урађеној докторској дисертацији кандидаткиње Ање Петров Иванковић

Одлуком Наставно-научног већа Технолошко-металуршког факултета, Универзитета у Београду бр. 35/98 од 24.4.2025. године, именовани смо за чланове Комисије за преглед, оцену и одбрану докторске дисертације кандидаткиње Ање Петров Иванковић под насловом **„Ензимски потпомогнута производња пребиотика за топикалну примену и одређивање њихових структурних и функционалних својстава“**.

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

РЕФЕРАТ

1. УВОД

1.1. Хронологија одобравања и израде дисертације

- Школске 2018/2019. године, кандидаткиња Ања Петров Иванковић, мастер инжењер технологије, уписала је докторске академске студије на студијском програму Биохемијско инжењерство и биотехнологија, Технолошко-металуршког факултета, Универзитета у Београду под менторством др Дејана Безбрадице, редовног професора.
- 18.11.2021. (одлука бр. 35/297), кандидаткиња Ања Петров Иванковић, мастер инжењер технологије, предложила је тему докторске дисертације под називом: **„Ензимски потпомогнута производња пребиотика за топикалну примену и одређивање њихових структурних и функционалних својстава“**, а Наставно-научно веће Технолошко-металуршког факултета, Универзитета у Београду усвојило је Комисију за оцену научне заснованости предложене теме.
- 23.12.2021. (одлука бр. 35/371). На седници Наставно-научног већа Технолошко-металуршког факултета донета је одлука о прихватању Реферата Комисије за оцену подобности теме и кандидаткиње за израду докторске дисертације, а за ментора је именован др Дејан Безбрадица, редовни професор Технолошко-металуршког факултета, Универзитета у Београду.
- 19.1.2022. (одлука бр. 61206-176/2-22). На седници Већа научних области техничких наука Универзитета у Београду дата је сагласност на предлог теме докторске дисертације кандидаткиње Ање Петров Иванковић, мастер инжењера технологије, под називом **„Ензимски потпомогнута производња пребиотика за топикалну примену и одређивање њихових структурних и функционалних својстава“**.
- На захтев Ање Петров Иванковић, студенткиње докторских студија, а уз сагласност ментора проф. др Дејана Безбрадице, Деканка Технолошко-металуршког факултета Универзитета у Београду је 29.10.2024. донела је решење о продужењу рока за завршетак

докторских академских студија. Решење бр. 20/231 којим је одобрен продужетак рока за завршетак студија до истека троструког броја школских година потребних за реализацију уписаног студијског програма, до 30.9.2027.

- 6.2.2025. (одлука бр. 35/26) На седници Наставно-научног већа Технолошко-металуршког факултета донета је одлука о прихватању именовања другог ментора др Марије Ћоровић, вишег научног сарадника Технолошко-металуршког факултета, Универзитета у Београду поред претходно именованог ментора др Дејана Безбрадице, редовног професора Технолошко-металуршког факултета, Универзитета у Београду.
- 25.3.2025. (одлука бр. 61206/2-25). На седници Већа научних области техничких наука Универзитета у Београду дата је сагласност на предлог именовања другог ментора др Марије Ћоровић, вишег научног сарадника Технолошко-металуршког факултета, Универзитета у Београду.
- 24.4.2025. (одлука бр. 35/98), На седници Наставно-научног већа Технолошко-металуршког факултета донета је одлука о именовању чланова Комисије за оцену и одбрану докторске дисертације кандидаткиње Ање Петров Иванковић, мастер инжењера технологије, под називом **„Ензимски потпомогнута производња пребиотика за топикалну примену и одређивање њихових структурних и функционалних својстава“**.

1.2. Научна област дисертације

Истраживања у оквиру ове докторске дисертације припадају научној области Технолошко инжењерство, ужа научна област Биохемијско инжењерство и биотехнологија, за коју је Технолошко-металуршки факултет, Универзитета у Београду матична установа. Ментори ове докторске дисертације су др Дејан Безбрадица, редовни професор Технолошко-металуршког факултета, Универзитета у Београду и др Марија Ћоровић, виши научни сарадник Технолошко-металуршког факултета, Универзитета у Београду који су, на основу досадашњих објављених научних радова и искуства компетентни да руководе израдом ове докторске дисертације.

1.3. Биографски подаци о кандидаткињи

Ања И. Петров Иванковић рођена је 29. марта 1994. године у Пироту, где је завршила основну школу „8. септембар“. Школовање је наставила у Београду, где је завршила природно-математички смер „Пете београдске гимназије“ са одличним успехом. Основне академске студије на Технолошко-металуршком факултету Универзитета у Београду уписала је 2013. године на студијском програму Биохемијско инжењерство и биотехнологија. Дипломирала је у септембру 2017. године са просечном оценом 9,35 и оценом 10 на завршном раду. Током основних академских студија награђена је дипломом Панта С. Тутунџић за постигнут изузетан успех. Мастер академске студије на Технолошко-металуршком факултету уписала је 2017. године на студијском програму Хемијско инжењерство (образовни профил Фармацеутско инжењерство) и положила све испите предвиђене планом и програмом мастер академских студија са просечном оценом 10,00. Завршни мастер рад одбранила је у септембру 2018. године са оценом 10 и тиме стекла звање мастер инжењер технологије – мастер хемијски инжењер. Током основних и мастер академских студија била је стипендиста Министарства просвете, науке и технолошког развоја. Докторске академске студије на Катедри за биохемијско инжењерство и биотехнологију под менторством проф. др Дејана Безбрадице уписала је 2018. године. Од марта 2019. године запослена је у Иновационом центру Технолошко-металуршког факултета као истраживач-приправник на пројекту Министарства просвете, науке и технолошког развоја Републике Србије под називом *„Развој нових инкапсулационих и ензимских технологија за производњу биокатализатора и биолошки активних компонената хране у циљу повећања њене конкурентности, квалитета и безбедности“* (ИИИ 46010), а од 2022. године као истраживач сарадник. Током 2018. године је била ангажована у настави у

извођењу експерименталних вежби из предмета Општа хемија 2 (школске 2018/2019 године) и Биотехнолошки практикум 1 (школске 2019/2020; 2020/2021; 2021/2022 године). Од јануара 2022. године ангажована је и на пројекту „*Prebiotics for functional food and bioactive cosmetics produced in intensified enzymatic processes*“ у оквиру Програма ИДЕЈЕ (7750109). Током 2022/2023. године била је у двомесечној истраживачкој посети Медицинском центру Универзитета Радбад у Нијемгену (Холандија) и једномесечној посети Институту за науку о храни (Мадрид, Шпанија) у оквиру пројекта „*Twinning for intensified enzymatic processes for production of prebiotic containing functional food and bioactive cosmetics*“ (TwinPrebioEnz) који финансира програм Horizon Europe 2021-2027. Положила је све испите предвиђене планом и програмом докторских академских студија Технолошко-металуршког факултета у Београду са просечном оценом 9,92 и одбранила завршни испит под називом „*Пребиотици и пробиотици за козметику*“ са оценом 10. Учествовала је у изради експерименталног дела неколико завршних радова на основним и мастер академским студијама током својих докторских академских студија. Коаутор је осам радова у међународним часописима (једног рада у M21a, пет радова у M21 и два рада у M22 категорији), једног рада у националном часопису међународног значаја (M24), једног саопштења са међународних конференција штампаног у целости (M33) и четрнаест саопштења са међународних конференција штампаних у сажетку (M34).

2. ОПИС ДИСЕРТАЦИЈЕ

2.1. Садржај дисертације

Докторска дисертација Ање Петров Иванковић под називом „**Ензимски потпомогнута производња пребиотика за топикалну примену и одређивање њихових структурних и функционалних својстава**“ написана је на 177 нумерисаних страна, у оквиру којих се налази 73 слика (71 у тексту и 2 у прилогу), 40 табела и 381 литературни навод. Докторска дисертација садржи шест целина: Увод, Теоријски део, Експериментални део, Резултати и дискусија, Закључак и Литература. Теоријски део је подељен у осам поглавља, Експерименталне методе у девет поглавља и Резултати и дискусија су подељени у осам поглавља. На почетку дисертације дат је Сажетак на српском и енглеском језику. На крају дисертације приложена је биографија кандидата и изјаве о ауторству, истоветности електронске и штампане верзије докторске дисертације и о коришћењу. По форми и садржају, написана дисертација задовољава све стандарде Универзитета у Београду за докторску дисертацију.

2.2. Кратак приказ појединачних поглавља

У **Уводу** дисертације су дефинисани предмет и циљ истраживања, као и наведени појединачни циљеви докторске дисертације.

Теоријски део дисертације је подељен у осам поглавља. У оквиру **првог поглавља** описана је грађа коже и функција коже, као и путеви и услови преноса биоактивних материја кроз/у кожу. У **другом поглављу** описана је структура микробиоте коже и дата је подела микроорганизама на основу времена задржавања на кожи као и на основу локације коју насељавају на кожи. У **трећем поглављу** описан је микробиолошки дисбаланс здраве микробиоте коже и кожна обољења која настају као последица прекомерног раста патогених бактеријских врста. У **четвртном поглављу** дата је дефиниција и механизам деловања дермалних пробиотика и пребиотика као терапија за топикално лечење обољења насталих услед дисбаланса микробиоте коже. У **петом поглављу** дата је структурна подела полифенола и најважније карактеристике сваке групе. Такође, описана је аутооксидација липида у кожи и антиоксидативна активност полифенола која зависи од њихове структуре. У **шестом поглављу** је описана конвенционална екстракција полифенола из биљног материјала зеленим растварачима и параметри од којих зависи њена ефикасност. Додатно, објашњен је састав и

начин добијања природних еутектичких смеша које су растварачи за екстракцију, безбедни за употребу у козметичким производима. У **седмом поглављу** приказана је ензимски потпомогнута екстракција полифенола из биљног материјала са детаљним приказом структуре биљног ћелијског зида и врста ензима који могу да га разграде, као и параметри који утичу на ефикасност процеса. У **осмом поглављу** конкретизовани су циљеви истраживања.

Део **Материјали и методе** садржи детаљан опис свих материјала и метода коришћених током израде докторске дисертације. Описана је метода конвенционалне и ензимски потпомогнуте екстракције фитохемикалија из различитог бобичастог воћа применом зелених растварача (етанола, воде и еутектичких смеша), као и припрема еутектичких смеша. Дате су спектрофотометријске методе за одређивање укупних редукујућих шећера, укупних полифенола, полифенолних класа попут укупних флавоноида (антоцијанина и флаванола), кондензованих и хидролизабилних танина и фенолних киселина присутних у добијеним екстрактима. Описане су спектрофотометријске методе за одређивање антиоксидативне активности екстракта и статистичка метода прерачунавања индекса релативног антиоксидативног капацитета. Наведене су методе за култивацију аеробних и анаеробних бактерија и методе којима се врши квантификација микробиолошког раста у монокултури и ко-култури (спектрофотометријско мерење оптичке густине и одређивање броја бактерија методом индиректног бројања колонија на одговарајућим чврстим хранљивим подлогама). Додатно, описана је метода припреме *in vitro* модела површинског слоја коже (*stratum corneum* модел) и начин гајења микроорганизама на овом моделу. Наведена је формула пребиотског капацитета којом се приближније описује учинак биоактивних компоненти на раст жељених и патогених бактерија коже. Дата је процедура припреме козметичких формулација (хидрогел, крем гел емулзија типа уље у води и емулзија типа уље у води) и тестови за одређивање трансепидермалног губитка воде и за процену потенцијала иритабилности добијених формулација. Описан је поступак за *in vitro* праћење дифузије биоактивних компоненти кроз синтетичке мембране и математички поступак израчунавања њихових коефицијената дифузије. Дата је метода изолације фракција пектина и методе за одређивање њихових техно-функционалних карактеристика. Приказане су методе за одређивање садржаја антоцијанина и шећера помоћу реверзно-фазне течне хроматографије високих преформанси, метода за одређивање моносахаридног састава полисахарида применом гасне хроматографије са пламенојонизујућим детектором, метода хроматографије високих преформанси са издвајањем по величини и метода за доказивање присуства функционалних група помоћу инфрацрвене спектроскопије са Фуријеовом трансформацијом.

Део **Резултати и дискусија** обухвата приказ резултата добијених у експерименталном делу ове дисертације, њихову анализу и дискусију која укључује поређење са литературним подацима. Резултати и дискусија су представљени у осам поглавља. У **првом поглављу** приказани су резултати који се односе на испитивање утицаја потврђених цревних пребиотика (галакто-олигосахарида) на раст коменсалне бактерије коже – *Staphylococcus epidermidis* и најчешће дермалне патогене бактерије – *Staphylococcus aureus*. У **другом поглављу** приказана је екстракција фитохемикалија из бобичастог воћа (црна рибизла, црвена рибизла, малина, јагода, домаћа боровница, дивља боровница, пасји трн и аронија) применом конвенционалне методе екстракције применом воде или 70% (в/в) етанола као растварача. У добијеним екстрактима је спектрофотометријским методама одређен садржај полифенола, полифенолних класа и редукујућих шећера, као и антиоксидативна активност. Ради рангирања екстракта према антиоксидативној активности израчунат је и индекс релативног антиоксидативног капацитета. Како би се стекао увид која врста полифенолних једињења доприноси антиоксидативној активности екстракта израчунати су и Пирсонови коефицијенти корелације. Испитан је и утицај добијених водених и етанолних екстракта на раст бактерија *S. epidermidis* и *S. aureus* праћењем промене оптичке густине у случају монокултуре и бројањем колонија израслих на манитол сланом агару у случају раста ко-културе. На основу добијених резултата пребиотског капацитета, који су били приближно једнаки у воденим и етанолним екстрактима, као растварач за наставак истраживања одабрана је вода. За даље

испитивање као супстрати изабране су црна рибизла и јагода, јер су показале највише вредности пребиотског потенцијала. **Треће поглавље** се односи на конвенционалну екстракцију фитохемикалија из воћних тропова црне рибизле, јагоде, малине и ароније, заосталих након производње сокова применом воде као растварача. Свим екстрактима је одређен полифенолни састав и антиоксидативна активност, а и израчунати су индекси релативног антиоксидативног капацитета и Пирсонови коефицијенти корелације. Утицај екстраката на раст *S. epidermidis* и *S. aureus* су показали да сви добијени екстракти имају пребиотски потенцијал, па су сви супстрати изабрани за даљи рад. **Четврто поглавље** приказује резултате који се односе на оптимизацију ензимски потпомогнуте екстракције фитохемикалија из изабраног бобичастог воћа (црна рибизла и јагода) и тропова бобичастог воћа (црна рибизла, малина, јагода и аронија). Варирањем неколико врста ензимских препарата (Viscozyme® L, Pectinex® Ultra SP-L, Cellic® CTec3 HS и Rohapect® MC), односа супстрата и растварача, концентрације ензима и времена трајања екстракције изабрани су оптимални услови за сваки супстрат. Ови услови су изабрани на основу праћења промене садржаја укупних редукујућих шећера, полифенола и флавоноида, као и антиоксидативне активности. **Пето поглавље** описује резултате који се односе на испитивање пребиотског потенцијала екстраката добијених ензимски потпомогнутом екстракцијом под оптималним условима. Ефекат екстраката је испитан на раст монокултура бактерија *S. epidermidis* и *S. aureus* и на њихову ко-културу. На основу добијених вредности пребиотског капацитета, екстракти црне рибизле и тропа малине су се истакли као најефикаснији кожни пребиотици, те је испитан и њихов утицај на већи број коменсалних и патогених бактерија микробиоте коже. У овом делу истраживања је први пут коришћен *in vitro stratum corneum* модел који приближније описује услове на површини коже и испитан је раст *S. epidermidis*, *S. aureus* и *Cutibacterium acnes* са додатком поменутих екстраката. Такође, на истом моделу је испитан и ефекат различитих концентрација екстраката црне рибизле и тропа малине на раст клиничког изолата бактерије *S. aureus* и на узорке здравог микробиома коже и микробиома коже са атопијским дерматитисом. У **шестом поглављу** су дати резултати (транс)дермалне дифузије антоцијанина екстракта црне рибизле и галакто-олигосахарида из различитих козметичких формулација. Приказан је и утицај најпогоднијих формулација на раст бактерија *S. epidermidis* и *S. aureus*. У **седмом поглављу** приказана је конвенционална и ензимски потпомогнута екстракција фитохемикалија из црне рибизле и тропа малине применом природних еутектичких смеша као растварача. Спектрофотометријске методе су коришћене за одређивање полифенолног састава и антиоксидативне активности добијених екстраката. За оне екстракте који су показали најбоља својства, додатно је испитан њихов утицај на раст бактерија *S. epidermidis* и *S. aureus*. **Осмо поглавље** обухвата резултате који се односе на изолацију фракција пектина из тропа црне рибизле заосталог након екстракције фитохемикалија. Добијеним фракцијама пектина одређене су физичко-хемијске карактеристике, моносахаридни састав, расподела молекулских маса и детектоване су карактеристичне функционалне групе. Такође, због будуће примене у козметичким производима, испитана су техно-функционална и пребиотска својства фракција пектина.

У делу **Закључак** сумирани су најзначајнији резултати и сазнања проистекла из ове докторске дисертације.

У делу **Литература** наведене су све референце цитиране у докторској дисертацији.

3. ОЦЕНА ДИСЕРТАЦИЈЕ

3.1. Савременост и оригиналност

Микробиоту коже чини група микроба стално присутних на површини коже која не штети домаћину, као и група микроба која се краткотрајно задржава и може испољити свој патогени потенцијал. Симбиотски однос између домаћина и његове микробиоте одржава равнотежу микробиолошког окружења, што је кључно за очување здравља коже. Ипак, услед

различитих ендогених и егзогених фактора, може доћи до прекомерног раста патогених микроорганизама, и последично и до неравнотеже у саставу дермалне микробиоте и настанка кожных обољења попут акни и атопијског дерматитиса.

Досадашња терапија за лечење кожных обољења насталих као последица прекомерног бактеријског раста се првенствено базира на употреби антибактеријских препарата који неселективно инхибирају бактеријски раст. Стога, као нов и перспективан приступ сузбијању кожных обољења јавља се идеја о топикалној примени козметичких формулација са пребиотицима у циљу поновног успостављања баланса дермалне микробиоте. Према дефиницији, пребиотици у козметици подразумевају активне састојке које микроорганизми селективно користе обезбеђујући благотворне ефекте на здравље коже. Њихов механизам деловања подразумева инхибицију патогених бактерија уз истовремено очување и/или стимулацију корисних бактерија. Поред регулације микробне дисбиозе, дермални пребиотици могу јачати имунолошки систем коже, стимулирати репарационе процесе у оштећеној кожи, повећати њену хидратацију и отпорност на различите факторе стреса, спречити превремено старење, трансепидермални губитак воде и др.

Концепт дермалних пребиотика је још увек нова тема у свету науке, али сазнања о њима се свакодневно проширују. Досадашња истраживања указују на примену различитих врста олигосахарида попут галакто-олигосахарида, фрукто-олигосахарида, глуко-олигосахарида, ксило-олигосахарида и др., који имају учинковито дејство за успостављање нарушене равнотеже између коменсалних бактерија попут коагулаза негативних стафилокока (*Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus hominis*, *Staphylococcus capitis* и др.) и патогених бактерија (*Cutibacterium acnes*, *Staphylococcus aureus* и др.). Међутим, све се више намеће употреба нове врсте пребиотика – полифенола, првенствено познатих по својим израженим антиоксидативним својствима.

Полифеноли, секундарни метаболити виших биљака, се могу наћи у различитом воћу и поврћу, при чему се бобичасто воће истиче као најбогатији извор фитохемикалија. Индустриска прерада воћа ствара велике количине кашастих остатака – тропова, који се генерално сматрају отпадом иако садрже велике количине неекстрахованих полифенола, па последњих година добијају све већу пажњу због свог неискоришћеног потенцијала. Изолација полифенола из биљног материјала се традиционално врши екстракцијом помоћу различитих органских растварача. Међутим, за употребу у козметичке сврхе неопходна је примена зелених растварача попут етанола, воде или пак еутектичких смеша природног порекла, како би се избегле негативне последице које са собом носе органски растварачи. Традиционалне методе екстракције се лако изводе, али њима се добијају ниски приноси једињења ковалентно везаних за ћелијски зид биљака. Како би се ови проблеми превазишли, развијене су иновативне методе екстракције, попут екстракције потпомогнуте ензимима, са циљем повећања ефикасности изолације фитохемикалија из различитих делова биљака.

Екстракција потпомогнута ензимима заснива се на употреби ензима (попут целулаза, хемицелулаза и пектиназа) који хидролизују ове структурне компоненте што доводи до разарања ћелијског зида и лакше дифузије слободних, али и ковалентно везаних молекула. Кључна предност ове методе екстракције је то што се изводи у благим реакционим условима, чиме се смањује могућност оштећења осетљивих компоненти, као и то што се добијају већи приноси жељених једињења захваљујући високој специфичности ензима. Свакако, за додатно повећање ефикасности ензимски потпомогнуте екстракције неопходно је спровести оптимизацију многобројних параметара од којих овај процес зависи и то за сваки биљни материјал, како би се добили екстракти богати фитохемикалијама. Употреба овако добијених екстраката као дермалних пребиотика, а истовремено и као антиоксиданата који штите кожу од ултравиолетног зрачења и превременог старења, захтева њихову инкорпорацију у различите козметичке формулације које би омогућиле контролисану испоруку полифенола у површинске или дубље слојеве коже.

У оквиру ове докторске дисертације извршена је конвенционална и ензимски потпомогнута екстракција фитохемикалија из различитог бобичастог воћа и тропова

бобичастог воћа применом зелених растварача у циљу добијања екстраката са дермалним пребиотским потенцијалом. Оптимизацијом услова ензимски потпомогнуте екстракције добијени су водени екстракти који су поред богатог полифенолног састава и изражене антиоксидативне активности, имали и бољу пребиотску активност у односу на екстракте добијене конвенционалном методом екстракције. Као најбољи издвојили су се екстракти црне рибизле и тропа малине, који су показали висок степен стимулације коагулаза негативне бактерије *S. epidermidis*, сталног члана микробиоте коже, уз истовремену инхибицију патогених бактерија *S. aureus* и *C. acnes*. Поређења ради, испитан је утицај галакто-олигосахарида, на представнике микробиоте коже, при чему је утврђен сличан дермални пребиотски ефекат. Коришћењем *in vitro stratum corneum* модела коже и узорка микробиома коже са атопијским дерматитисом, показано је да исти екстракти стимулишу раст коагулаза негативних бактерија, чиме је потврђена њихова способност модулације састава микробиоте коже у корист жељених бактерија. Екстракти црне рибизле и тропа малине добијени ензимски потпомогнутом екстракцијом и еутектичким смешама на бази бетаина и пропилен гликола или глицерола, имали су израженију пребиотску активност, услед здруженог деловања састојака самих смеша и фитохемикалија присутних у екстрактима. Експерименти трансдермалне дифузије полифенола екстракта црне рибизле из козметичких формулација, показали су да је хидрогел најпогоднија формулација за топикалну испоруку полифенола, јер остају на површини коже где могу испољити своју активност. На крају, фракције богате пектинима добијене из тропа црне рибизле заосталог након екстракције фитохемикалија, показале су добра техно-функционална својства за примену у козметичким производима, као и пребиотски потенцијал.

Ова дисертација представља иновативан допринос биотехнологији и развоју нових козметичких производа, примењујући савремене технологије као што су ензимски потпомогнута екстракција и зелени растварачи (попут еутектичких смеша) за добијање топикалних пребиотика. Оригиналност истраживања огледа се у производњи екстраката који искључиво стимулишу раст коагулаза-негативних бактерија (*S. epidermidis*) и инхибирају патогене врсте (*S. aureus* и *C. acnes*), што је бито на очување здраве микробиоте коже. Коришћење нуспроизвода прехранбене индустрије као сировине и развој еколошки одрживих решења за дерматолошке производе чини овај рад посебно значајним и релевантним за савремени научни и индустријски развој.

3.2. Осврт на референтну и коришћену литературу

У оквиру ове докторске дисертације цитирано је 381 литературни навод који указују на актуелна истраживања у испитиваној области, а већина референци представља научне радове објављене у врхунским међународним часописима у последњој деценији. Истраживања приказана у наведеним референцама су коришћена за планирање експерименталног рада, анализу и тумачење резултата добијених током израде докторске дисертације. Такође, међу литературним наводима се налазе уџбеници, прегледни радови и патенти који представљају базична сазнања из области од интереса и полазну основу за тумачење добијених експерименталних резултата.

3.3. Опис и адекватност примењених научних метода

План истраживања у оквиру докторске дисертације је остварен коришћењем одговарајућих експерименталних техника и савремених аналитичких инструменталних метода према оригиналним или модификованим методама из литературе, као и адекватном анализом и обрадом података.

У циљу екстракције фитохемикалија из бобичастог воћа и воћног тропа, примењене су конвенционалне и ензимски потпомогнуте екстракције, уз употребу еколошки прихватљивих, тј. „зелених“ растварача. Ови приступи су одабрани у складу са савременим тенденцијама

одрживе и ефикасне изолације фитохемикалија, при чему су ензими примењени ради повећања приноса фитохемикалија и очувања њихових осетљивих структура. Оптимизација процеса ензимски потпомогнуте екстракције фитохемикалија извршена је варирањем неколико кључних параметара - врсте ензимских препарата, односа супстрата и растварача, концентрације ензима и времена трајања екстракције.

За квантитативно одређивање различитих класа полифенолних једињења и редукујућих шећера у добијеним екстрактима коришћене су спектрофотометријске методе. Укупни редукујући шећери одређени су применом DNS (3,5-динитросалицилне киселина) методе, док су укупни полифеноли анализирани користећи Фолин-Чокалтеов (Folin-Ciocalteu) реагенс. Антоцијанини су одређени методом рН диференцијације, флавоноиди и флавоноли реакцијом са алуминијум-хлоридом, а фенолне киселине методом која се заснива на употреби Арновог (Arnow) реагенса. Хидросолубилни танини су одређени реакцијом са калијум-јодатом, док су кондензовани танини одређени методом са *n*-бутанолом и хлороводоничном киселином.

Утврђивање антиоксидативне активности извршено је коришћењем четири спектрофотометријске методе (DPPH, ABTS, FRAP и CUPRAC) које заједно пружају свеобухватну слику антиоксидативног потенцијала узорака кроз различите механизме дејства (пренос електрона и пренос атома водоника). Ради интеграције резултата добијених различитим методама, примењена је статистичка метода за израчунавање индекса релативног антиоксидативног капацитета, који омогућава упоредну процену антиоксидативне активности свих испитиваних екстраката на једној скали.

У оквиру испитивања утицаја екстраката на микробиоту коже, примењене су методе аеробне и анаеробне култивације микроорганизама. Квантитативна анализа раста бактеријских монокултура у течной хранљивој подлози извршена је спектрофотометријским праћењем промене оптичке густине на 600 nm (OD600). Ова метода омогућава брзу и континуирану процену ефекта екстраката на раст микроорганизама у реалном времену. Поред тога, примењена је метода индиректног бројања колонија након инкубације на одговарајућим чврстим подлогама, која омогућава тачну квантификацију вијабилних микроорганизама, што је нарочито значајно за процену инхибиторних или стимулативних ефеката екстраката. За испитивање интеракција између бактерија коже и утицаја екстраката на њихов раст, примењен је модел ко-културе на селективним чврстим подлогама, са посебним фокусом на манитол слани агар. Манитол слани агар је селективно-диференцијална подлога која омогућава прецизну детекцију врста рода *Staphylococcus*, укључујући *S. aureus* и *S. epidermidis*, доминантне представнике микробиоте коже, различитог патогеног потенцијала. Ради прецизнијег испитивања деловања екстраката у условима који боље одражавају природну средину коже, примењен је *in vitro stratum corneum* модел, који структурно описује површински слој коже. Култивација микроорганизама на овом моделу омогућила је процену утицаја екстраката на бактерије коже у условима који су приближнији физиолошким, омогућавајући бољу предикцију утицаја фитохемикалија на кожу у поређењу са класичним методама култивације.

Испитивање дифузионих карактеристика биоактивних компоненти из припремљених козметичких формулација спроведено је применом стандардне Францове (Franz) дифузионе ћелије, која се широко примењује у фармацеутским и дерматолошким испитивањима (транс)дермалне дифузије. Као замена за људску кожу коришћене су синтетичке мембране, што је омогућило контролисане услове за упоредиву анализу различитих формулација. За описивање дифузије и израчунавање коефицијената дифузије, коришћени су математички модели описани у литератури. За одговарајуће формулације је извршена процена потенцијала хидратације мерење трансепидермалног губитка воде на затвореној комори кондензованог типа. Такође, извршени спроведени су тестови за процену потенцијала иритације формулација – тест који се заснива на растварању кукурузног протеина зеина дејством сурфаканата (Зеин тест, Invitox протокол бр. 26) и тест који се односи на примену црвених крвних зрнаца (РБЦ тест, Invitox протокол бр. 37).

Изолација фракција пектина извршена је према методама из литературе које се односе на изолацију пектина из бобичастог воћа. Након изолације, фракције пектина су подвргнуте тестовима за процену техно-функционалних својстава. Капацитет задржавања воде и уља измерен је стандардним методама, где је апсорпција воде и уља процењена мерењем разлике тежине пре и после апсорпције. Емулгујућа својства испитана су коришћењем фракција пектина као стабилизатора у емулзијама.

Концентрација антоцијанина квантификована је и применом реверзно-фазне течне хроматографије високих перформанси (RP-HPLC) са УВ детекцијом. Анализа је извршена коришћењем аналитичке C18 колоне, док је мобилна фаза била мешавина воде и метанола. Раздвајање и квантификација угљених хидрата извршена је течном хроматографијом високих перформанси са аминокиселином. Као мобилна фаза коришћена је мешавина ацетонитрила и воде, а детекција је вршена помоћу рефрактометријског детектора. Моносахаридни састав полисахарида утврђен је применом гасне хроматографије са пламенојонизујућим детектором (GC-FID). Коришћена је капиларна колона, а носећи гас је био азот. Расподела моларне масе одређена је применом хроматографије високих перформанси са издвајањем по величини (HPSEC) са ELSD детектором. Сепарација је извршена на две серијски повезане гел-филтрационе колоне, при чему је као мобилна фаза коришћен амонијум-ацетатни пуфер. За доказивање присуства функционалних група коришћена је инфрацрвена спектроскопија са Фуријеовом трансформацијом (FTIR).

3.4. Применљивост остварених резултата

На основу прегледа литературних података и добијених експерименталних резултата, у оквиру ове дисертације остварен је значајан допринос у примени фитохемикалија као топијалних пребиотика за регулацију микробиолошког састава микробиоте коже. Резултати указују да екстракти бобичастог воћа или тропика бобичастог воћа, добијени уз помоћ ензимски потпомогнуте екстракције под оптималним условима, имају велики потенцијал да селективно стимулишу раст коменсалних бактерија рода *Staphylococcus*, попут *S. epidermidis*, док истовремено инхибирају патогене врсте попут *S. aureus* и *Cutibacterium acnes*. Ово их чини перспективним кандидатима за примену у третману кожных обољења као што су акне и атопијски дерматитис или за обнову микробиоте коже након антибиотске терапије.

Детаљна оптимизација параметара екстракције довела је до значајног повећања приноса фитохемикалија, што омогућава коришћење мањих количина екстракта за постизање жељеног ефекта, чиме се унапређује ефикасност и смањују трошкови производње финалних козметичких производа. Поред тога, ензимски третмани довели су до трансформације полифенолних једињења у форме са повољнијим биоактивним својствима. Посебан значај има примена воћних тропика (неспроизвода прехранбене индустрије) као супстрата, због додатне валоризације индустријског отпада и унапређења одрживости целокупног процеса.

Екстракти су такође показали високу антиоксидативну активност, што отвара могућност њихове примене у заштити коже од штетног дејства слободних радикала, УВ зрачења и превременог старења. Комбинована техно-функционална и биолошка својства фракција пектина изолованих из талоба заосталог након екстракције фитохемикалија, указују на потенцијалну примену у развоју еколошких и дерматолошких безбедних формулација у козметичкој и фармацеутској индустрији.

3.5. Оцена достигнутих способности кандидата за самостални научни рад

У свом досадашњем истраживачком раду, кандидаткиња **Ања Петров Иванковић**, мастер инжењер технологије, показала је самосталност и стручност у претраживању литературе, припреми и реализацији експеримената, коришћењем различитих метода карактеризације, анализе и обраде резултата. На основу досадашњих залагања и постигнутих резултата Комисија је мишљења да кандидаткиња поседује све квалитете неопходне за самостални научноистраживачки рад.

4. ОСТВАРЕНИ НАУЧНИ ДОПРИНОС

4.1. Приказ остварених научних доприноса

На основу добијених резултата у оквиру ове докторске дисертације могу се извести следећи закључци и дефинисати најважнији научни доприноси:

- Истраживања посвећена потенцијалној примени олигосахарида као дермалних пребиотика су показала да галакто-олигосахариди (ГОС) могу да стимулишу раст коагулаза негативне бактерије *S. epidermidis*, коменсалног члана микробиоте коже и истовремено инхибирају раст коагулаза позитивне, патогене бактерије *S. aureus* када су примењени у концентрацији од 5% (w/v). Додатно је потврђено да *S. epidermidis*, за разлику од *S. aureus*, користи ГОС као извор нутријената, што потврђује потенцијал за будућу примену као топикалних пребиотика.
- Конвенционалном методом екстракције фитохемикалија из различитог бобичастог воћа (црна рибизла, црвена рибизла, малина, јагода, питома боровница, дивља боровница, аронија и пасји трн) водом или 70% (v/v) етанолом као растварачем добијени су екстракти богати полифенолним једињењима и високе антиоксидативне активности. Водени и етанолни екстракти бобичастог воћа су показали сличан утицај на раст бактерија *S. aureus* и *S. epidermidis*, указујући да биолошка активност екстраката не зависи од екстрагенса. Пребиотску активност су показали једино екстракти црне рибизле и јагоде примењени на бактеријске монокултуре. Исти екстракти примењени на ко-културу поменутих бактерија, која приближније имитира услове на кожи, такође су потврдили пребиотску активност.
- Установљено је да се ензимски потпомогнутом екстракцијом, услед разградње полисахарида ћелијског зида и ослобађања ковалентно везаних полифенолних једињења, може значајно повећати принос активних компоненти из ових биљака. Избором кључних параметара попут врсте и концентрације ензимских препарата, односа супстрата и растварача и времена трајања екстракције, омогућено је да добијени екстракти имају виши садржај полифенола и редукујућих шећера у поређењу са екстрактима добијеним конвенционалном методом екстракције. Екстракти црне рибизле и јагоде добијени ензимски потпомогнутом екстракцијом под оптималним условима су показали бољу пребиотску активност у односу на одговарајуће водене или етанолне екстракте.
- Валоризација тропова бобичастог воћа (црне рибизле, јагоде, малине и ароније) заосталих након производње сокова у циљу добијања козметичких састојака са пребиотским потенцијалом извршена је ензимски потпомогнутом екстракцијом. Сви екстракти тропова бобичастог воћа су показали бољу стимулацију раста *S. epidermidis* и инхибицију *S. aureus* у поређењу са воденим и етанолним екстрактима бобичастог воћа (црне рибизле и јагоде). Као најпотентнији кожни пребиотик истакао се екстракт тропи малине.
- При испитивању утицаја на раст бактерија *S. epidermidis*, *S. aureus* и *C. acnes* на *stratum corneum* моделу екстракт црне рибизле и тропи малине добијени под оптималним условима, су стимулисали раст *S. epidermidis* и инхибирали раст патогених бактерија *S. aureus* и *C. acnes*, при чему је екстракт тропи малине показао нешто бољи дермални пребиотски потенцијал него екстракт црне рибизле. Исти екстракти примењени на ко-културу бактерије *S. epidermidis* и клиничког изолата бактерије *S. aureus* су у великој мери стимулисали раст коагулаза негативне *S. epidermidis*, без утицаја на патогену бактерију. Применом екстракта се однос вијабилних ћелија *S. epidermidis* / *S. aureus* повећавао и до 40, док је без додавања екстраката овај однос био 0,23. Овим је додатно потврђено да добијени екстракти могу утицати на диверзитет микробиоте коже у корист жељених бактерија.
- На *stratum corneum* моделу коже испитан је и утицај оба екстракта и на узорак здравог микробиома коже, као и на узорак микробиома коже са атопијским дерматитисом. Оба екстракта су значајно стимулисала раст коагулаза негативних бактерија присутних у оба

узорка микробиома коже. На овај начин је потврђено да је пребиотска активност екстракта црне рибизле и тропа малине усмерена искључиво ка стимулацији коагулаза негативних бактерија, које би природним механизмима одбране могле да сузбију раст патогена чиме се отвара могућност њихове примене у козметичким производима који би олакшали лечење атопијског дерматитиса.

- Експерименти посвећени проучавању дифузије антоцијанина присутних у екстракту црне рибизле добијеном ензимски потпомогнутом екстракцијом су показали да је хидрогел најпогоднија козметичка формулација за њихову примену, а да се пренос масе одвија искључиво молекулском дифузијом. Коефицијенти дифузије цијанидин-3-рутинозида и цијанидин-3-глукозида кроз целулоза-ацетатну мембрану били су виши у поређењу са коефицијентима дифузије делфинидин-3-рутинозида и делфинидин-3-глукозида. Када је реч о дифузији трисахарида и тетрасахарида молекула ГОС-а, најбоља формулација била је крем гел емулзија типа уље у води, при чему се пренос ових молекула кроз кожу одвијао услед здруженог деловања молекулске дифузије и релаксације полимера. Одсуство трансдермалне дифузије антоцијанина из екстракта црне рибизле и ГОС молекула, је потврдило да би након топикалне примене ових потенцијалних кожных пребиотика, они испољили своје активно дејство искључиво на површини коже.
- Природне еутектичке смеше примењене су као растварачи за екстракцију фитохемикалија из црне рибизле и тропа малине у процесу конвенционалне и ензимски потпомогнуте екстракције. Еутектичке смеше су се показале као ефикаснији растварач у поређењу са водом или етанолом, при чему су се смеше на бази бетаина као акцептора водоничних веза и пропилен гликола, глицерола и урее као донора водоничних веза издвојиле као најбоље. Екстракти црне рибизле и тропа малине добијени ензимски потпомогнутом екстракцијом и применом еутектичких смеша бетаин-пропилен гликол или бетаин-глицерол, промовисали су раст *S. epidermidis*, док су инхибирали раст бактерија *S. aureus* и *C. acnes*, на *stratum corneum* моделу коже. Екстракти су показали значајно бољи пребиотски потенцијал у односу на екстракте који су добијени применом пуфера и ензимских препарата, услед здруженог деловања састојака који изграђују еутектичке смеше и присутних фитохемикалија, указујући на могућност директне примене добијених екстраката у производима за топикалну примену.
- У циљу потпунијег искоришћења сировине, извршена је валоризација тропа црне рибизле заосталог након изолације фитохемикалија, екстракцијом пектинских полисахарида растворљивих у киселини и калцијум везаних пектинских полисахарида. Обе фракције имале су сличан степен метил-естерификације (у просеку 50%), између ниско- и високометилованих пектина, при чему је фракција растворљива у киселинама имала значајно виши удео галактуронске киселине. Повољна техно-функционална својства обе фракције и њихов благи дермални пребиотски ефекат, указује на потенцијалну примену ових фракција као састојака (емулгатора) у козметичким производима.

4.2. Критичка анализа резултата истраживања

Научни доприноси наведени у тачки 4.1 представљају значајан напредак у разумевању и примени дермалних пребиотика и природних козметичких састојака. Док се раније фокус углавном стављао на антиоксидативна својства биљних екстраката и хидратантна својства олигосахарида, ово истраживање показује да галакто-олигосахариди (ГОС) и фитохемикалије из бобичастог воћа могу селективно утицати на микробиоту коже – подстичући раст корисних бактерија попут *S. epidermidis*, а истовремено инхибирајући патогене бактерије попут *S. aureus* и *C. acnes*. Поред тога, применом ко-култура, узорака микробиома здраве и оболеле коже, и *stratum corneum* модела, остварена је боља имитација стварних услова на кожи, што представља методолошко унапређење у односу на многобројне *in vitro* студије које су користиле једноставне бактеријске монокултуре. Тако добијени резултати имају већу релевантност за будућу примену. Додатно, истраживање доноси детаљније информације о

употреби ензимски потпомогнуте екстракције и природних еутектичких растварача као ефикаснијих и еколошки прихватљивијих метода за изолацију активних компоненти. Посебно је значајно што се третирају и воћни тропови, нуспроизводи прехранбене индустрије, као вредан извор дерматолошки активних једињења, што представља значајан корак ка одрживом приступу у производњи козметике. Кроз анализу дифузије активних састојака (фитохемикалија и ГОС) из различитих козметичких формулација, показано је да хидрогел и крем гел емулзија омогућавају да активне материје делују локално, без продора у дубље слојеве коже, што што потврђује безбедност за топикалну примену.

Укратко, резултати су веома обећавајући и показују да је могуће развити природне и састојке за топикалну примену, који не само што могу побољшати здравље коже, већ и подржавају одрживу и иновативну козметичку индустрију.

4.3. Верификација научних доприноса

Кандидаткиња Ања Петров Иванковић је резултате свог истраживања током израде ове докторске дисертације потврдила објављивањем радова у часописима међународног значаја и саопштењима на научним скуповима међународног и националног значаја. Из ове докторске дисертације проистекла су четири рада у врхунским међународним часописима (M21) и један рад у истакнутом међународном часопису (M22).

Категорија M21a:

1. **Petrov Ivanković, A.,** Milivojević, A., Ćorović, M., Simović, M., Banjanac, K., Jansen, P., Vukoičić, A., van den Bogaard, E., Bezbradica, D.: In Vitro Evaluation of Enzymatically Derived Blackcurrant Extract as Prebiotic Cosmetic Ingredient: Extraction Conditions Optimization and Effect on Cutaneous Microbiota Representatives, - *Chemical and Biological Technologies in Agriculture*, vol. 10, no. 125, pp. 1-15, 2023, **IF(2022) = 6.6**, (ISSN 2196-5641), DOI: 10.1186/s40538-023-00502-8.

Категорија M21:

1. **Petrov Ivanković, A.,** Ćorović, M., Milivojević, A., Simović, M., Banjanac, K., Veljković, M., Bezbradica, D.: Berries Pomace Valorization: From Waste to Potent Antioxidants and Emerging Skin Prebiotics, - *International Journal of Fruit Science*, vol. 24, no. 1, pp. 85-101, 2024, **IF(2023) = 2.4**, (ISSN 1553-8362), DOI: 10.1080/15538362.2024.2322743.
2. **Petrov Ivanković, A.,** Ćorović, M., Milivojević, A., Blagojević, S., Radulović, A., Pjanović, R., Bezbradica, D.: Assessment of Enzymatically Derived Blackcurrant Extract as Cosmetic Ingredient—Antioxidant Properties Determination and In Vitro Diffusion Study, - *Pharmaceutics*, vol. 16, no. 1209, pp. 1-13, 2024, **IF(2023) = 4.9**, (ISSN 1999-4923), DOI: 10.3390/pharmaceutics16091209.
3. Ćorović, M., **Petrov Ivanković, A.,** Milivojević, A., Pfeffer, K., Homey, B., Jansen, P. A. M., Zeeuwen, P. L. J. M., van den Bogaard, E. H., Bezbradica, D.: Investigating the Effect of Enzymatically-Derived Blackcurrant Extract on Skin Staphylococci Using an In Vitro Human Stratum Corneum Model, - *Pharmaceutics*, vol. 17, no. 487, pp. 2-12, 2025, **IF(2023) = 4.9**, (ISSN 1999-4923), DOI: 10.3390/pharmaceutics17040487.

Категорија M22:

1. **Petrov, A.,** Ćorović, M., Milivojević, A., Simović, M., Banjanac, K., Pjanović, R., Bezbradica, D.: Prebiotic effect of galacto-oligosaccharides on the skin microbiota and determination of their diffusion properties, - *International Journal of Cosmetic Science*, vol. 44, no. 3, pp. 309-319, 2022, **IF(2020) = 2.97**, (ISSN 0142-5463), DOI: 10.1111/ics.12778.

5. ПРОВЕРА ОРИГИНАЛНОСТИ ДОКТОРСKE ДИСЕРТАЦИЈЕ

На основу Правилника о поступку провере оригиналности докторских дисертација које се бране на Универзитету у Београду (Гласник Универзитета у Београду, бр. 204 од 22. јуна 2018. године), коришћењем програма iThenticate (25. априла 2025. године) извршена је провера оригиналности докторске дисертације кандидаткиње **Ање Петров Иванковић**, магист. инж. технологије под називом „**Ензимски потпомогнута производња пребиотика за топикалну примену и одређивање њихових структурних и функционалних својстава**” и констатовано је да утврђено подударање текста износи 9 %. Овај степен подударности претежно је последица употребљених личних имена, библиографских података о коришћеној литератури, детаљног описа примењених аналитичких техника, као и претходно публикованих резултата кандидаткињиних истраживања, који су проистекли из њене дисертације што је у складу са чланом 9. Правилника.

На основу свега изложеног Комисија сматра да је докторска дисертација кандидата Ање Петров Иванковић оригинална, као и да су у потпуности поштована академска правила цитирања, те се прописани поступак припреме за њену одбрану може наставити.

6. ЗАКЉУЧАК И ПРЕДЛОГ

На основу претходно изнетих разматрања резултата докторске дисертације **Ање Петров Иванковић**, мастер инжењера технологије под називом „**Ензимски потпомогнута производња пребиотика за топиалну примену и одређивање њихових структурних и функционалних својстава**” сматрамо да су испуњени сви циљеви и задаци рада на овој тези и да она својим садржајем и квалитетом значајно доприноси области Технолошко инжењерство, што је и потврђено објављивањем радова у међународним часописима, као и публиковањем резултата на међународним и националним конференцијама. Такође, комисија је мишљења да је кандидаткиња испољила изузетну научноистраживачку способност у свим фазама израде ове докторске дисертације. Комисија предлаже Наставно-научном већу Технолошко-металуршког факултета да се докторска дисертација под називом „**Ензимски потпомогнута производња пребиотика за топиалну примену и одређивање њихових структурних и функционалних својстава**” кандидаткиње **Ање Петров Иванковић** прихвати, изложи на увид јавности и упуту на коначно усвајање Већу научних области техничких наука Универзитета у Београду. Такође, да се након завршетка ове процедуре, кандидаткиња позове на усмену одбрану докторске дисертације пред Комисијом у истом саставу.

ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ

.....
Др Рада Пјановић, редовни професор
Универзитет у Београду, Технолошко-
металуршки факултет

.....
Др Мирјана Рајилић-Стојановић, ванредни професор
Универзитет у Београду, Технолошко-металуршки факултет

.....
Др Дијана Крстић Милошевић, научни саветник
Универзитет у Београду, Институт за биолошка
истраживања „Синиша Станковић “ – Институт од
националног значаја за Републику Србију