

**UNIVERZITET U BEOGRADU  
VEĆE ZA STUDIJE PRI UNIVERZITETU**

**Predmet:** Izveštaj o urađenoj doktorskoj disertaciji kandidata mr Andree Osmokrović, dr. med.

Odlukom Veća za studije pri Univerzitetu, imenovani smo za članove Komisije za pregled, ocenu i odbranu doktorske disertacije kandidata Andree Osmokrović, pod naslovom:

„RAZVOJ NOVIH ANTIMIKROBNIH BIOAKTIVNIH KOMPOZITA ZA MEDICINSKU PRIMENU U TERAPIJI RANA“

Posle pregleda dostavljene Disertacije i drugih pratećih materijala i razgovora sa kandidatom, Komisija podnosi Veću za studije pri Univerzitetu u Beogradu sledeći

## **I Z V E Š T A J**

### **1. UVOD**

#### 1.1. Hronologija odobravanja i izrade disertacije

- 20.10.2015. - Kandidat Andrea Osmokrović, je prijavila temu za doktorsku disertaciju pod naslovom: „Razvoj novih antimikrobnih bioaktivnih kompozita za medicinsku primenu u terapiji rana“, a Veće za studije pri Univerzitetu donelo je odluku o imenovanju Komisije za ocenu naučne zasnovanosti teme doktorske disertacije Andree Osmokrović, pod nazivom: „Razvoj novih antimikrobnih bioaktivnih kompozita za medicinsku primenu u terapiji rana“
- 24.04.2017. - Na sednici Veća za studije pri Univerzitetu usvojen je izveštaj Komisije za ocenu naučne zasnovanosti predložene teme doktorske disertacije pod nazivom: „Razvoj novih antimikrobnih bioaktivnih kompozita za medicinsku primenu u terapiji rana“, a za mentore ove doktorske disertacije imenovane su dr Bojana Obradović, redovni profesor Tehnološko-metalurškog fakulteta Univerziteta u Beogradu i dr Ljiljana Šćepanović, redovni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu.
- 25.06.2018. - Veće za studije pri Univerzitetu donelo je odluku o imenovanju Komisije za pregled, ocenu i odbranu doktorske disertacije kandidata Andree Osmokrović pod nazivom: „Razvoj novih antimikrobnih bioaktivnih kompozita za medicinsku primenu u terapiji rana“.

#### 1.2. Naučna oblast disertacije

Istraživanja u okviru ove doktorske disertacije pripadaju naučnoj oblasti *biomedicinsko inženjerstvo*, a kako tema ima multidisciplinarni karakter, uključuje i oblasti *hemijsko inženjerstvo*, *biohemijsko inženjerstvo* i *medicina*. Mentori su dr Bojana Obradović, redovni profesor TMF, (uža naučna oblast *hemijsko inženjerstvo*) i dr Ljiljana Šćepanović, redovni profesor Medicinskog fakulteta (uža naučna oblast *fiziologija*) koje su na osnovu dosadašnjih objavljenih publikacija i iskustva kompetentne da rukovode izradom ove disertacije.

### 1.3. Biografski podaci o kandidatu

Andrea Osmokrović je rođena 18. 08. 1978. g. u Somboru, Republika Srbija. Osnovno i srednje obrazovanje završila je u Beogradu. Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu upisala je školske 1996/97 g., a diplomirala je 2004. g. sa prosečnom ocenom u toku studija 8,86, i time stekla stručni naziv doktor medicine. Poslediplomske studije je upisala školske 2004/05. g. na Univerzitetu u Beogradu, smer Biomedicinsko inženjerstvo i tehnologije, a magistarsku tezu je radila pod rukovodstvom prof. dr Bojane Obradović na Tehnološko-metalurškom fakultetu Univerziteta u Beogradu. Magistarsku tezu pod naslovom "Razvoj bioreaktorskog sistema sa pakovanim slojem alginatnih mikročestica za bioinženjering tkiva hrskavice" je odbranila 2009. g. i stekla zvanje magistra biomedicinskog inženjerstva.

Pohađala je i sa uspehom položila završne ispite na dve međunarodne letnje škole iz oblasti biomedicinskog inženjerstva u Beogradu 2006. g. (5 ESPB) i u Piranu u Sloveniji 2008. g. (4 ESPB).

U zvanje istraživač pripravnik je izabrana 15.05.2008. g., a u zvanje istraživač saradnik 27.06.2014. g. Bila je angažovana na međunarodnom naučnom projektu "*Development, validation, and modeling of a novel bioreactor system for cartilage tissue engineering*", (Swiss National Science Foundation (SNSF) grant IB73B0-111016/1, 2005-2008), kao i na projektu osnovnih istraživanja Ministarstva za nauku i tehnološki razvoj Republike Srbije pod nazivom "*Interakcija biološki aktivnih molekula i imobilisanih kultura ćelija i tkiva*" (br. 142075). Školske 2008/09. g. je dobila stipendiju Švajcarske državne komisije za stipendiranje stranih studenata (Scholarship for Postgraduate Students for the Academic Year 2008/09, Swiss Federal Commission for Scholarships for Foreign Students, Special Allocation Programme for Central and East European Countries) u okviru koje je učestvovala u naučno-istraživačkom radu u Univerzitetskoj bolnici Univerziteta u Bazelu u istraživačkoj grupi dr Ivana Martina. U toku 2011. i 2012. g., napravila je pauzu usled porodijskog odsustva, a zatim nastavila da radi istraživanja vezana za doktorsku disertaciju pod rukovodstvom prof. dr Bojane Obradović. Od 2013. godine angažovana je na projektima integralnih i interdisciplinarnih istraživanja Ministarstva prosvete, nauke i tehnološkog razvoja Republike Srbije "*Sinteza, razvoj tehnologija dobijanja i primena nanostrukturnih multifunkcionalnih materijala definisanih svojstava*" (III45019) i "*Razvoj novih inkapsulisanih i enzimskih tehnologija za proizvodnju biokatalizatora i biološki aktivnih komponenti hrane u cilju povećanja njene konkurentnosti, kvaliteta i bezbednosti*" (III46010).

Do sada je objavila tri rada u međunarodnim časopisima (1 M21a, 1 M21, 1 M23), jedan rad u časopisu nacionalnog značaja (M52), dva saopštenja sa međunarodnih skupova štampana u izvodu i dva saopštenja sa nacionalnih skupova štampana u izvodu. Takođe, koautor je pronalaska zaštićenog patentnom prijavom (M87) koji je nagrađen na Međunarodnoj izložbi pronalazaka, novih tehnologija i industrijskog dizajna "Pronalazaštvo-Beograd 2018" Srebrnom medaljom sa likom Nikole Tesle.

## **2. OPIS DISERTACIJE**

### 2.1. Sadržaj disertacije

Doktorska disertacija kandidata Andree Osmokrović, napisana je na 191 strani, u okviru kojih je 63 slike, 8 tabela, i 178 literaturnih navoda, i organizovana je u devet celina: Uvod,

Teorijski deo, Ciljevi istraživanja, Materijali i metode, Rezultati, Diskusija, Zaključak, Literatura i Prilog. Na početku disertacije dat je kratak Rezime na srpskom i engleskom jeziku, a biografija kandidata je data na kraju. Po svojoj formi i sadržaju, podneti rad zadovoljava sve standarde za doktorsku disertaciju.

## 2.2. Kratak prikaz pojedinačnih poglavlja

U Uvodnom delu data je polazna osnova istraživanja u ovoj doktorskoj disertaciji i opisan je značaj novih biomaterijala i to, posebno, hidrogelova sa poboljšanim funkcijama za medicinsku primenu u tretmanu rana. Istaknut je problem povećanja rezistentnosti mikroorganizama na antibiotike i uvedeni su pristupi iznalaženju novih agenasa sa antimikrobnim dejstvom.

Teorijski deo se sastoji iz osam potpoglavlja: Koža – sastav, građa i funkcija, Rane - definicija, podela i faze zarastanja, Hronične rane, Holistički pristup lečenju rana, Lokalni tretman hronične rane, Alginat, Katjoni metala kao bioaktivni agensi, i Aktivni uglj. U ovom delu data je teorijska osnova ove disertacije odnosno redom: osnovne karakteristike kože; definicija i savremeni tretman rana, uz poseban fokus na klinički problem hroničnih i inficiranih rana; sastav, karakteristike i primene alginatnih hidrogelova i to, posebno u oblogama za rane; uloga katjona metala i to posebno kalcijuma i cinka u procesu zarastanja rana, i, najzad, karakteristike i primena aktivnog uglja u oblogama za rane.

U poglavlju Ciljevi istraživanja naveden je osnovni cilj, a zatim i posebni ciljevi ove doktorske disertacije koji se odnose na razvoj i karakterizaciju novih kompozitnih alginatnih hidrogelova sa sadržanim česticama aktivnog uglja koje se kontrolisano otpuštaju u dodiru sa biološkim fluidima, a na kojima mogu biti adsorbovane antimikrobne supstance.

U poglavlju Materijali i metode navedene su sve hemikalije, a zatim i metode koje su primenjene u toku eksperimentalnog rada, a koje su obuhvatile postupke dobijanja kompozitnih hidrogelova Ca- i Zn-alginata sa sadržanim česticama aktivnog uglja, metode adsorpcije model antimikrobnih supstanci, i to povidon-joda i lignin model jedinjenja, kao i dobijanje kompozitnih alginatnih čestica impregniranih povidon-jodom. Pored toga, opisane su metode karakterizacije dobijenih kompozita u pogledu morfologije, specifične površine i sastava, a zatim i u pogledu otpuštanja čestica aktivnog uglja, povidon-joda i jona cinka. Najzad, opisano je i ispitivanje odabranih kompozita u pogledu antimikrobne aktivnosti u suspenzijama različitih mikroorganizama.

U poglavlju Rezultati prikazani su eksperimentalno dobijeni rezultati koji su se odnosili na dobijanje i karakterizaciju kompozitnih Ca- i Zn-alginatnih hidrogelova u obliku sferičnih čestica sa sadržanim česticama aktivnog uglja, a zatim i na adsorpciju model antimikrobnih supstanci odnosno povidon-joda i lignin model jedinjenja. Naime, dobijena je serija kompozitnih čestica različitog sastava koja je zatim ispitana u pogledu kinetike otpuštanja aktivnog uglja u fiziološkom rastvoru. Utvrđen je uticaj aktivnog uglja na geliranje alginata, a time i na stepen bubrenja dobijenog hidrogela, kao i na otpuštanje aktivnog uglja. Modelovanjem kinetike otpuštanja, pokazano je da se čestice aktivnog uglja otpuštaju difuzijom kroz alginatni matriks, a u slučaju najveće primenjene koncentracije aktivnog uglja od 20 mas. % i erozijom površine čestica. Na taj način, odabran je optimalan sastav kompozitnih Ca- i Zn-alginatnih čestica kao 0,5 mas. % alginata i 20 mas. % aktivnog uglja. Na ove čestice je zatim adsorbovan povidon-jod iz 10 mas. % rastvora (1 ml/g čestica) pri čemu je zatim dokazano da se povidon-jod vezao isključivo za aktivni uglj i da ne dolazi do njegove desorpcije u fiziološkom rastvoru. Antimikrobna aktivnost kompozitnih Ca- i Zn-

alginatnih čestica sa sadržanim česticama aktivnog uglja na koje je adsorbovan povidon-jod je ispitana u suspenzijama standardnih bakterijskih sojeva *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* i *Pseudomonas aeruginosa*, i pet rezistentnih kliničkih izolata: *MRSA*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococcus faecalis* i *Proteus mirabilis*, kao i jedne klinički izolovane gljivice *Candida albicans*. Rezultati su pokazali da je sam prah aktivnog uglja, a u ponekim slučajevima i sam alginatni hidrogel, u toku prvog sata redukovao broj slobodnih mikroorganizama u suspenziji, najverovatnije adsorpcijom. Međutim, pošto ne dolazi do baktericidnog dejstva i adsorbovani mikroorganizmi nastavljaju da se dele, u toku 24 h je broj slobodnih mikroorganizama u najvećem broju slučajeva dostigao broj u kontrolnoj suspenziji. Za baktericidno dejstvo je bilo neophodno prisustvo antimikrobne supstance tako da su kompozitne čestice sa adsorbovanim povidon-jodom u roku od 1 h ispoljile bakteriostatsko, a u roku od 24 h baktericidno dejstvo u svim bakterijskim suspenzijama. Jedino u slučaju ispitivane gljivice *Candida albicans* broj slobodnih mikroorganizama u suspenziji je smanjen za 4 logaritamske jedinice ali nije potpuno uklonjen. Posebno treba dodati da je u slučaju čestica baziranih na Zn-alginatnom hidrogelu dolazilo i do otpuštanja jona cinka koji takođe ispoljavaju antimikrobno dejstvo ali tek nakon određenog vremenskog perioda tako da su dobijeni antibakterijski efekti i u slučaju ovih kompozitnih čestica pripisani dejstvu povidon-joda. Pri tome je ovo dejstvo objašnjeno uticajem joda na ćelijsku membranu pošto je u ovom radu utvrđeno da se jod ne otpušta u značajnoj meri sa čestica aktivnog uglja tako da ne deluje iz rastvora već u direktnom kontaktu na mikroorganizme adsorbovane na aktivnom uglju. Najzad, u radu su uspešno adsorbovana i lignin model jedinjenja na čestice aktivnog uglja ali dobijeni imobilizati nisu ispoljili antibakterijsko dejstvo u bakterijskim suspenzijama. Razlog može biti u načinu pripreme imobilizata ili mehanizmu adsorpcije lignin model jedinjenja kojima možda dolazi do narušavanja aktivne konformacije ovih jedinjenja ili, pak, u mehanizmu dejstva lignin model jedinjenja za koje nisu dovoljne interakcije sa ćelijskom mebranom već je možda potrebno da jedinjenja deluju unutar bakterijske ćelije.

U poglavlju Diskusija, eksperimentalno dobijeni rezultati u ovoj doktorskoj disertaciji su detaljno analizirani i diskutovani u odnosu na objavljene rezultate u literaturi. Kompoziti na bazi alginata i aktivnog uglja su se do sada ispitivali za adsorpciju zagađujućih materija u tretmanu otpadnih voda gde je cilj zadržavanje čestica aktivnog uglja unutar alginatnog matriksa. U ovoj doktorskoj disertaciji cilj je bio suprotan odnosno da u biološkoj sredini dođe do kontrolisanog otpuštanja čestica aktivnog uglja na kojima može biti adsorbovana terapijski aktivna supstanca. Adsorpcija povidon-joda se posebno pokazala kao atraktivan pristup pošto je ovaj antisptik u širokoj medicinskoj upotrebi već dugi niz godina pri čemu nije poznat razvoj ni stečene niti ukrštene mikrobne rezistentnosti. Međutim, problem pri upotrebi joda u tretmanu rana može biti njegova sistemska resorpcija. Kompoziti dobijeni u ovoj doktorskoj disertaciji su ispoljili snažno baktericidno dejstvo bez otpuštanja joda u okolni rastvor, a time i bez opasnosti od sistemske resorpcije.

U poglavlju Zaključak koncizno su izneti postignuti rezultati u istraživanju, a koji odgovaraju postavljenim ciljevima disertacije.

U poglavlju Prilog dat je spisak slika, tabela i oznaka, a u poglavlju Literatura dat je spisak korišćene literature. Na kraju disertacije je data kratka biografija kandidata i izjave o autorstvu i istovetnosti štampane i elektronske verzije rada.

### **3. OCENA DISERTACIJE**

#### 3.1. Savremenost i originalnost

Rane, a posebno hronične rane koje su najčešće i inficirane, predstavljaju danas ozbiljan klinički problem kome u značajnoj meri doprinosi i porast rezistentnosti mikroorganizama na antibiotike. Zbog toga su savremena istraživanja usmerena na razvoj multifunkcionalnih obloga za rane koje će obezbediti povoljan nivo vlage u oštećenom tkivu, redukovati neprijatan miris, ubrzati regeneraciju i zarastanje rane, kao i sprečiti razvoj mikroorganizama i stvaranje biofilma primenom alternativnih antimikrobnih agenasa. U fokusu istraživanja su srebro u jonskom i nanočestičnom obliku, kao i nanočestice na bazi drugih metala kao što su bakar i cink, zatim supstance izolovane iz prirodnih izvora kao što su lignini, kumarini i flavonoidi, zatim med, enzimi, itd. Ovi pristupi su često povezani sa potencijalnom citotoksičnošću, naročito u slučaju nanočestica metala, nedovoljnom efikasnošću, a zatim i relativno visokom cenom proizvodnje.

Originalnost istraživanja u doktorskoj disertaciji kandidata Andree Osmokrović je u inovativnom pristupu kontrolisanog otpuštanja čestica aktivnog uglja kao nosilaca terapijski aktivne odnosno antimikrobne supstance pri čemu je kao prva model supstanca izabran povidon-jod, moćan antiseptik za koga do sada nije zabeležena pojava rezistentnosti mikroorganizama. S obzirom da mehanizam antimikrobnog dejstva joda uključuje više reakcija, u ovoj disertaciji je pokazano da je jod čvrsto adsorbovan na česticama aktivnog uglja ispoljio efikasno baktericidno dejstvo bez otpuštanja u rastvor odnosno u direktnom kontaktu sa ćelijskom membranom. Na taj način, omogućeno je korišćenje lako dostupnog, efikasnog antiseptika širokog dejstva bez opasnosti od sistemske resorpcije prilikom primene na ranama. Treba dodati da se aktivni ugalj koristi kao komponenta određenih komercijalnih obloga za rane ali samo u vidu karbonizovane tkanine koja ne dolazi u kontakt sa tkivom rane i služi samo za uklanjanje neprijatnih mirisa. U sistemima koji su razvijeni u ovoj doktorskoj disertaciji ostvarena je i ta funkcija, kao i dodatne funkcije aktivnog uglja kao nosača terapijski aktivnih agenasa i adsorbenta raspadnih produkata u samoj rani. Ovaj pristup i proizvod su zaštićeni patentnom prijavom, a sam pronalazak je nagrađen Srebrnom medaljom sa likom Nikole Tesle na međunarodnoj izložbi „Pronalazaštvo-Beograd 2018“.

#### 3.2. Osvrt na referentnu i korišćenu literaturu

U doktorskoj disertaciji citirano je 178 literaturnih navoda, od kojih najveći broj čine najnoviji radovi u međunarodnim naučnim časopisima čija je tematika vezana za izradu doktorske disertacije. U toku izrade doktorske disertacije kandidat Andrea Osmokrović je pregledala dostupnu literaturu vezanu za: savremene pristupe u tretmanu rana, primenu aktivnog uglja, karakteristike, primenu i mehanizam geliranja alginata, karakteristike i primenu lignin model jedinjenja, kao i metode karakterizacije kompozitnih biomaterijala uključujući i ispitivanje antimikrobne aktivnosti. Iz popisa literature koja je korišćena u istraživanju i objavljenih radova koje je kandidatkinja priložila, uočava se adekvatno poznavanje predmetne oblasti i aktuelnog stanja istraživanja u svetu.

#### 3.3. Opis i adekvatnost primenjenih naučnih metoda

Kompozitni alginatni hidrogelovi sa sadržanim česticama aktivnog uglja sa i bez adsorbovanih model antimikrobnih supstanci su analizirani savremenim tehnikama karakterizacije materijala. „Brunauer - Emmett – Teller“ (BET) metoda je primenjena za određivanje specifične površine i poroznosti aktivnog uglja i kompozita, dok su infracrvena

spektrometrijska analiza sa Furijeovom transformacijom (FTIR) i skenirajuća elektronska mikroskopija (SEM) primenjene za detaljno ispitivanje strukture i molekulskih interakcija u kompozitima. Energetsko disperzivna spektrometrija (EDS) je primenjena za analizu elementarnog sastava površine aktivnog uglja i kompozita. UV-vidljivom spektrofotometrijom su određene koncentracije čestica aktivnog uglja, povidon-joda i lignin model jedinjenja u smešama odnosno rastvorima. Koncentracija jona cinka je određivana atomskom apsorpcionom spektroskopijom (AAS). Antimikrobna aktivnost je ispitivana u suspenzijama standardnih bakterijskih sojeva *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* i *Pseudomonas aeruginosa*, i pet rezistentnih kliničkih izolata: *MRSA*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococcus faecalis* i *Proteus mirabilis*, kao i jedne klinički izolovane gljivice *Candida albicans*.

### 3.4. Primenljivost ostvarenih rezultata

U okviru ove doktorske disertacije ostvaren je značajan fundamentalni i praktični doprinos razvoju novih antimikrobnih kompozitnih biomaterijala atraktivnih za medicinsku primenu u terapiji rana. Dobijeni kompoziti na bazi Ca- i Zn-alginatnih hidrogelova sa sadržanim česticama aktivnog uglja na koje je adsorbovan povidon-jod u fiziološkoj sredini bubre i otpuštaju čestice aktivnog uglja tako da je postignuto efikasno baktericidno dejstvo u *in vitro* ispitivanjima bez desorpcije joda. Na taj način, potencijalne obloge bi efikasno upijale eksudat i održavale povoljan nivo vlažnosti u rani zahvaljujući alginatnom hidrogelu, a aktivni ugalj bi adsorbovao raspadne produkte, neprijatne mirise i bakterije u rani, a takođe služio i kao nosač jedne ili više terapeutske aktivnih supstanci. U narednim ispitivanjima potrebno je potvrditi funkcionalnost dobijenih kompozita u *in vivo* studijama.

### 3.5. Ocena dostignutih sposobnosti kandidata za samostalni naučni rad

U svom dosadašnjem istraživačkom radu, kandidat mr Andrea Osmokrović, pokazala je samostalnost i stručnost u pretraživanju literature, pripremi i realizaciji eksperimenata, korišćenju različitih tehnika karakterizacije materijala i analizi i obradi rezultata. Na osnovu dosadašnjeg zalaganja i postignutih rezultata Komisija je mišljenja da kandidat poseduje sve kvalitete neophodne za samostalan naučno-istraživački rad.

## **4. OSTVARENI NAUČNI DOPRINOS**

### 4.1. Prikaz ostvarenih naučnih doprinosa

U okviru ove doktorske disertacije ostvaren je značajan naučni doprinos u razvoju novih kompozitnih biomaterijala sa kontrolisanim otpuštanjem čestica aktivnog uglja na koje mogu biti adsorbovane terapeutske aktivne supstance. Posebno se mogu izdvojiti sledeći ključni naučni doprinosi:

- razvijeni su novi antimikrobni bioaktivni kompozitni biomaterijali sa kontrolisanim i definisanim karakteristikama za medicinsku primenu u terapiji rana;
- razvijene su metode za dobijanje slabo umreženih Ca- i Zn-alginatnih hidrogelova sa sadržanim česticama aktivnog uglja koje se otpuštaju u fiziološkoj sredini; određen je mehanizam otpuštanja, kao i prividni koeficijenti difuzije čestica aktivnog uglja u alginatnom matriksu u odgovarajućim slučajevima;

- određen je uticaj prisustva i koncentracije aktivnog uglja na geliranje, a zatim i na bubrenje alginatnih hidrogelova;
- razvijene su metode za imobilizaciju aktivnih supstanci, i to povidon-joda i lignin model jedinjenja, na čestice aktivnog uglja i njihovu inkorporaciju unutar alginatnih hidrogelova;
- određen je mehanizam otpuštanja jona cinka iz čestica na bazi cink-alginata, a takođe i odložen uticaj ovih jona na ćelije mikroorganizama u suspenziji;
- određen je mehanizam kratkoročnog bakteriostatskog dejstva praha aktivnog uglja, kao i mehanizam baktericidnog dejstva dobijenih kompozitnih hidrogelova.

#### 4.2. Kritička analiza rezultata istraživanja

Istraživanja u okviru ove doktorske disertacije odnose se na rešavanje značajnog kliničkog problema efikasne terapije hroničnih rana i porasta broja mikroorganizama rezistentnih na antibiotike pri čemu je primenjen originalan i inovativan pristup i dat, kako fundamentalni, tako i praktični doprinos ovoj oblasti. Dobijeni su slabo umreženi kompozitni Ca- i Zn-alginatni hidrogelovi sa efikasnim baktericidnim dejstvom u fiziološkoj sredini. Pri tome je primenjen sistematičan pristup razvoju ovih biomaterijala uz utvrđivanje mehanizama svake faze dobijanja odnosno funkcionalnosti kompozita, a sve primenjene komponente su lako dostupne i već u medicinskoj upotrebi tako da su dobijeni kompoziti spremni za dalja *in vivo* ispitivanja na životinjama.

#### 4.3. Verifikacija naučnih doprinosa

Kandidat Andrea Osmokrović, je potvrdila rezultate istraživanja u svojoj doktorskoj disertaciji u međunarodnim naučnim časopisima, kao i saopštenjima na međunarodnim i nacionalnim konferencijama. Iz disertacije je proistekao 1 rad objavljen u međunarodnom časopisu izuzetnih vrednosti, 1 rad saopšten na međunarodnom skupu štampan u izvodu, 1 rad saopšten na nacionalnom naučnom skupu štampan u izvodu i 1 prijava nacionalnog patenta, a 1 rad je poslat na recenziju u međunarodni naučni časopis.

##### Rad u međunarodnom časopisu izuzetnih vrednosti, M21a

1. **Osmokrović A.**, Jancic I., Vunduk J., Petrovic P., Milenkovic M., Obradovic B., Achieving high antimicrobial activity: composite alginate hydrogel beads releasing activated charcoal with an immobilized active agent, *Carbohydr. Polym.*, 196, 279-288, **2018**, ISSN: 0144-8617, IF 2016: 4.811

##### Saopštenje sa međunarodnog skupa štampano u izvodu, M34

1. **Osmokrović A.**, Jančić I., Vunduk J., Dabović N., Milenković M., Obradović B., Novel composite alginate hydrogels with activated charcoal as a carrier of therapeutically active substances, Nineteenth Annual Conference YUCOMAT 2017, Spetember 4-8, 2017, Herceg Novi, Montenegro, Programme & The Book of Abstracts, p. 104

##### Saopštenje sa skupa nacionalnog značaja štampano u izvodu, M64

1. Petrović J., **Osmokrović A.**, Spasojević D., Radotić K., Obradović B., Adsorption studies of lignin model compounds on activated charcoal particles, 16th Young

Researchers Conference – Materials Science and Engineering, SASA, December 6 – 8, 2017, Belgrade, Serbia, Programme and the Book of Abstracts, 2-5, p. 10.

Prijava nacionalnog patenta, M87

1. **Osmokrović A.**, Obradović B., Polimerni kompoziti na bazi alginata i aktivnog uglja, (Polymer composites based on alginate and activated charcoal), patentna prijava br. P-2015/0403, Zavod za intelektualnu svojinu Republike Srbije, od 12.06.2015.

Na recenziji: rad u međunarodnom časopisu, M23

1. **Osmokrović A.**, Jančić I., Janković-Častvan I., Petrović P., Milenković M., Obradović B., Novel composite zinc-alginate hydrogels with activated charcoal for potential applications in multifunctional wound dressings, *Hem. Ind.*, ISSN: 0367-598X, IF 2016: 0.437, na recenziji

## 5. ZAKLJUČAK I PREDLOG

### 5.1. Kratak osvrt na disertaciju u celini

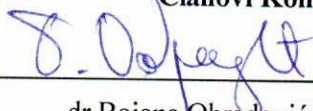
Na osnovu svega napred iznetog, Komisija smatra da doktorska disertacija kandidata mr Andree Osmokrović, dr. med., pod nazivom „Razvoj novih antimikrobnih bioaktivnih kompozita za medicinsku primenu u terapiji rana“ predstavlja značajan i originalni naučni doprinos u oblasti Biomedicinsko inženjerstvo, što je potvrđeno objavljenim naučnim radovima. Predmet i ciljevi istraživanja su jasno navedeni i ostvareni. Komisija, takođe, smatra da doktorska disertacija pod nazivom „Razvoj novih antimikrobnih bioaktivnih kompozita za medicinsku primenu u terapiji rana“ u potpunosti ispunjava sve zahtevane kriterijume. Kandidat Andrea Osmokrović je pokazala izuzetnu sklonost i sposobnost za bavljenje naučno-istraživačkim radom, kao i samostalnost u svim fazama izrade ove disertacije.

### 5.2. Predlog Komisije

Komisija predlaže Veću za studije pri Univerzitetu da prihvati ovaj Izveštaj i da nakon završetka procedure, pozove kandidata mr Andreu Osmokrović, dr. med., na usmenu odbranu disertacije pod nazivom „Razvoj novih antimikrobnih bioaktivnih kompozita za medicinsku primenu u terapiji rana“ pred Komisijom u istom sastavu.

U Beogradu, 29. 06. 2018. g.

Članovi Komisije



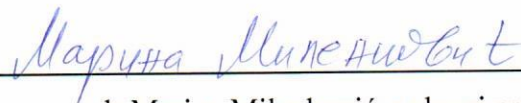
---

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

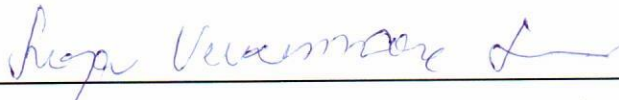




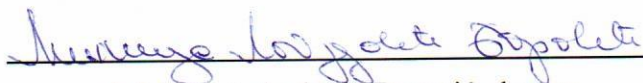
dr Ljiljana Šćepanović, redovni profesor  
Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu



dr Marina Milenković, redovni profesor  
Farmaceutski fakultet, Univerzitet u Beogradu



dr Maja Vukašinović-Sekulić, vanredni profesor  
Tehnološko-metalurški fakultet, Univerzitet u Beogradu



dr Milica Labudović Borović, docent  
Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu