

**UNIVERZITET U BEOGRADU**  
**TEHNOLOŠKO-METALURŠKI FAKULTET**  
**NASTAVNO-NAUČNOM VEĆU**

**Predmet:** Referat o urađenoj doktorskoj disertaciji kandidata **Ivane S. Malagurski**, dipl. molekularnog biologa i fiziologa-master.

Odlukom Nastavno-naučnog veća Tehnološko-metalurškog fakulteta br. 35/248 od 06.07.2017. godine, imenovani smo za članove Komisije za pregled, ocenu i odbranu doktorske disertacije kandidata **Ivane S. Malagurski** pod naslovom:

**„Dobijanje i karakterizacija nemineralizovanih i mineralizovanih biomaterijala na bazi polisaharida morskih algi i esencijalnog metala cinka”**

Posle pregleda dostavljene Disertacije i drugih pratećih materijala i razgovora sa kandidatom, Komisija je sačinila sledeći

**R E F E R A T**

**1. UVOD**

**1.1. Hronologija odobravanja i izrade disertacije**

- Školske 2010/2011. godine kandidatkinja je upisala doktorske akademske studije na Tehnološko-metalurškom fakultetu, Univerziteta u Beogradu, na Odseku za biohemijsko inženjerstvo i biotehnologiju.
- 23.06.2016. je kandidat Ivana S. Malagurski predložila temu doktorske disertacije pod nazivom: „Dobijanje i karakterizacija nemineralizovanih i mineralizovanih biomaterijala na bazi polisaharida morskih algi i esencijalnog metala cinka”, a Nastavno-naučno veće Tehnološko-metalurškog fakulteta, Univerziteta u Beogradu je odlukom br. 35/345, usvojilo Komisiju za ocenu podobnosti teme i kandidata u sastavu: Dr Suzana Dimitrijević-Branković, redovni profesor Univerziteta u Beogradu, Tehnološko-

metalurški fakultet, Dr Petar Uskoković, redovni profesor Univerziteta u Beogradu, Tehnološko-metalurški fakultet, Dr Vladimir Pavlović, redovni profesor Univerziteta u Beogradu, Poljoprivredni fakultet i naučni savetnik Instituta tehničkih nauka SANU Univerziteta u Beogradu i Dr Jasmina Nikodinović-Runić, naučni savetnik Univerziteta u Beogradu, Institut za molekularnu genetiku i genetsko inženjerstvo.

- 15.09.2016. je na sednici Nastavno-naučnog veća Tehnološko-metalurškog fakulteta Univerziteta u Beogradu, na osnovu podnetog Referata Komisije, doneta je odluka br. 35/433 o prihvatanju predloga teme doktorske disertacije Ivane S. Malagurski, pod nazivom „Dobijanje i karakterizacija nemineralizovanih i mineralizovanih biomaterijala na bazi polisaharida morskih algi i esencijalnog metala cinka”. Za mentora doktorske disertacije imenovana je dr Suzana Dimitrijević-Branković, redovni profesor Univerziteta u Beogradu, Tehnološko-metalurški fakultet.
- Odlukom br. 20/97, od 5.10.2016. odobren je produžetak doktorskih studija Ivane S. Malagurski za 2 semestra školske 2016/2017. godine.
- 31.10.2016. je na sednici Veća naučnih oblasti tehničkih nauka Univerziteta u Beogradu data saglasnost na predlog teme doktorske disertacije Ivane S. Malagurski, pod nazivom „Dobijanje i karakterizacija nemineralizovanih i mineralizovanih biomaterijala na bazi polisaharida morskih algi i esencijalnog metala cinka ”. Odluka nosi broj 61206-5442/2-16
- 06.07.2017. je na sednici Nastavno-naučnog veća Tehnološko-metalurškog fakulteta, Univerziteta u Beogradu doneta odluka br 35/248 o imenovanju Komisije za ocenu i odbranu doktorske disertacije Ivane S. Malagurski, pod nazivom „Dobijanje i karakterizacija nemineralizovanih i mineralizovanih biomaterijala na bazi polisaharida morskih algi i esencijalnog metala cinka ”, pred komisijom u istom sastavu.

## **1.2. Naučna oblast disertacije**

Istraživanja u okviru ove doktorske disertacije pripadaju naučnoj oblasti Tehnološko inženjerstvo, a uža naučna oblast Biohemijsko inženjerstvo i biotehnologija za koju je Tehnološko-metalurški fakultet Univerziteta u Beogradu matična ustanova.

Mentor ove doktorske disertacije, dr Suzana Dimitrijević-Branković, redovni profesor Univerziteta u Beogradu, Tehnološko-metalurškog fakulteta, koja je na osnovu objavljenih publikacija i iskustva kompetentna da rukovodi izradom ove doktorske disertacije.

### **1.3. Biografski podaci o kandidatu**

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

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

Autor i koautor je pet radova u međunarodnim časopisima (dva M21a, dva M21 i jedan M23), sedam saopštenja na međunarodnim skupovima (M34), dva saopštenja na skupovima od nacionalnog značaja (M64) i jednog patenta (u postupku).

## **2. OPIS DISERTACIJE**

### **2.1. Sadržaj disertacije**

Doktorska disertacija Ivane S. Malagurski, dipl. molekularnog biologa i fiziologa – master, pod nazivom „Dobijanje i karakterizacija nemineralizovanih i mineralizovanih biomaterijala na bazi polisaharida morskih algi i esencijalnog metala cinka” je napisana na 125 strana, u okviru kojih se nalazi 7 poglavlja, 34 slike, 11 tabela i 228 literaturnih navoda. Doktorska disertacija sadrži poglavlja: Uvod, Teorijski deo, Ciljevi istraživanja, Materijali i metode, Rezultati i diskusija, Zaključak i Literatura. Na početku disertacije su dati izvodi na srpskom i engleskom jeziku. Na kraju disertacije je data Biografija autora, izjave o autorstvu i istovetnosti štampane i elektronske

verzije doktorske disertacije. Po svojoj formi i sadržaju, podneti rad zadovoljava sve standarde Univerziteta u Beogradu za doktorsku disertaciju.

## **2.2. Kratak prikaz pojedinačnih poglavlja**

U Uvodu doktorske disertacije je dat osvrt na oblast istraživanja, predmet i cilj rada. Opisan je značaj i ograničenja primene alginata, kao biomaterijala, u biomedicini. Ukazano je na značaj primene esencijalnih metalnih jona kao terapijskih i antimikrobnih agensa. Navedene su mogućnosti za poboljšanje karakteristika alginatnih hidrogelova korišćenjem esencijalnih metalnih jona, kao strukturne i funkcionalne komponente, u procesu sinteze. Takođe, istaknuta je moguća primena novih biomaterijala na bazi polisaharida morskih algi (alginata i agara) i esencijalnog metala cinka kao funkcionalnih pakovanja za hranu.

Teorijski deo doktorske disertacije obuhvata šest tematskih potpoglavlja: Alginat, Esencijalni metalni joni kao terapijski agensi, Cink – biološka uloga, Biomineralizacija kao strategija u dizajnu biomaterijala, Elektrostatička ekstruzija i Aktivna ambalaža za pakovanje prehrambenih proizvoda. U potpoglavlju Alginat opisani su strukturne i fizičko-hemijske karakteristike alginata, mehanizam geliranja alginatnih hidrogelova posredovan dvovalentnim katjonima, kao i aspekti biomedicinske primene alginata. U potpoglavlju Esencijalni metalni joni kao terapijski agensi opisana je biološka uloga metala, kao esencijalnih komponenti, u biološkim sistemima, ukazano je na važnost održanja homeostaze metalnih jona u organizmu kao i njihovo posredovanje u normalnim i patološkim fiziološkim procesima. Zatim je detaljno opisana primena metalnih jona, kao nove klase biološki aktivnih agensa nazvanih bioinorganici, u dizajnu multifunkcionalnih biomaterijala sa biomedicinskom primenom. U potpoglavlju Cink – biološka uloga opisan je široki spektar fiziološkog dejstva cinka, sa akcentom na ulozi cinka u zarastanju rana, metabolizmu kostiju i antimikrobnom dejstvu. Navedeni su komercijalno dostupni proizvodi za tretman rana na bazi cinka, kao i različiti biomaterijali koji sadrže cink kao aktivnu komponentu. U potpoglavlju Biomineralizacija kao strategija u dizajnu biomaterijala opisana je primena prirodno inspirisanog (biomimetičkog) metoda, biomineralizacije, za produkciju bioaktivnih biomaterijala poboljšanih karakteristika. Objasnjen je mehanizam deponovanja minerala u hidrogelu, faktori koji utiču na karakteristike kristala i dati su primeri nanokompozitnih materijala dobijenih na ovaj način. U potpoglavlju Elektrostatička ekstruzija opisan je princip i primena elektrostatičke ekstruzije u biotehnologiji i biomedicini. U okviru

potpoglavlja Aktivna ambalaža za pakovanje prehrambenih proizvoda detaljno su opisane karakteristike aktivnih pakovanja za hranu, mogućnosti i prednosti korišćenja biopolimera, koji se dobijaju iz obnovljivih izvora biljnog i životinjskog porekla, za dobijanje ambalaže i metode unapređenja pakovanja za hranu. Navedeni su i primeri aktivnih pakovanja na bazi alginata ili agara.

U poglavlju Ciljevi istraživanja navedeni su osnovni i posebni ciljevi ove disertacije koji se odnose na dizajn novih biomaterijala modulatornih karakteristika, na bazi alginata i agara i esencijelnog jona metala cinka sa potencijalnom primenom u biomedicini i pakovanju hrane.

U poglavlju Materijali i metode navedene su sve hemikalije, mikrobiološke podloge, oprema i materijali, a zatim i metode koji su primenjeni tokom eksperimentalnog rada. U prvom delu je opisana sinteza biomaterijala na bazi alginata, cinka i minerala cinka za potencijalnu biomedicinsku primenu. Neminerilizovani i cink-mineralizovani, nanokompozitni cink-alginati sintetisani su u formi mikročestica primenom metode elektrostatičke ekstruzije. Zatim su navedene metode karakterizacije i ispitivanja antimikrobnog potencijala dobijenih biomaterijala, koje su obuhvatale svetlosnu i skenirajuću elektronsku mikroskopiju (SEM), infracrvenu spektroskopiju sa Furijeovom transformacijom (FTIR), difrakciju X-zraka (XRD), Ramansku spektroskopiju, termogravimetrijsku analizu (TGA), određivanje ukupnog sadržaja cinka u dobijenim uzorcima, kinetiku otpuštanja cinka iz dobijenih uzoraka (ICP-OES) i antimikrobnu evaluaciju.

U drugom delu poglavlja Materijali i metode je opisana sinteza bioaktivnih filmova na bazi cinka, minerala cinka, alginata i agara. Cink-mineralizovani nanokompoziti na bazi alginata su sintetisani u formi filmova kombinacijom metode izlivanja i otparavanja rastvarača i eksternog geliranja. Cink-mineralizovani nanokompoziti na bazi agara su, takođe, dobijeni metodom izlivanja, ali uz primenu sledećih modifikacija: prvi metod sinteze je podrazumevao formiranje cink-mineralne faze nakon formiranja agarog hidrogela, dok je u drugom metodu cink-mineralna faza formirana u agarom rastvoru pre izlivanja i geliranja hidrogela (kombinacija *in situ* sinteze mineralne faze i metode izlivanja). Zatim su navedene metode karakterizacije i ispitivanja antimikrobnog potencijala dobijenih biomaterijala, koje su obuhvatale morfološku evaluaciju, skenirajuću elektronsku mikroskopiju i elementalnu analizu (SEM i EDS), optičke karakteristike, karakterizaciju mineralne faze i mineral-polimer interakcija (XRD, FTIR i

Ramanska spektroskopija), mehaničku karakterizaciju, propustljivost vodene pare, termogravimetrijsku analizu (TGA), određivanje ukupnog sadržaja cinka u dobijenim uzorcima, kinetiku otpuštanja cinka iz dobijenih uzoraka (ICP-MS) i antimikrobnu evaluaciju.

Poglavlje Rezultati i diskusija obuhvata prikaz rezultata dobijenih u eksperimentalnom delu disertacije, njihovu analizu i diskusiju koja uključuje poređenje sa relevantnim literaturnim podacima. Rezultati i diskusija se sastoje od sledećih potpoglavlja: Biomaterijali na bazi alginata, cinka i minerala cinka i Bioaktivni filmovi na bazi cinka, minerala cinka, alginata i agara. U prvom potpoglavlju prikazani su rezultati sinteze i karakterizacije nemineralizovanih cink-alginatnih i cink-mineralizovanih, nanokompozitnih (cink-karbonat/cink-alginat i cink-fosfat/cink-alginat) biomaterijala. Prikazan je uticaj prisustva cink-mineralne faze, kao i njenog tipa (cink-karbonat odn. cink-fosfat) na karakteristike dobijenih biomaterijala. Na osnovu dobijenih rezultata je utvrđeno da prisustvo Zn-mineralne faze i njen tip značajno utiču na morfologiju, ukupni sadržaj cinka, stabilnost i potencijal za otpuštanje cinka iz dobijenih uzoraka. Mineralizovani uzorci su imali veći sadržaj cinka, poboljšanu stabilnost i povoljnije profile otpuštanja cinka u biološki relevantnom okruženju u poređenju sa nemineralizovanim. Takođe je utvrđeno da alginat, kao biopolimerni matriks, aktivno učestvuje u procesu biomineralizacije putem selekcije određenog polimorfa i morfologije, kao i ograničavanja rasta inkorporiranih kristala. Proces mineralizacije je bio efikasniji kod fosfatom mineralizovanih uzoraka što je dovelo do većeg sadržaja mineralne faze i cinka u odnosu na karbonatom mineralizovane uzorke. Svi testirani uzorci su pokazali snažno antimikrobno dejstvo na *S. aureus* i *C. albicans*. Tretman *E. coli* sa karbonatom mineralizovanim uzorcima imao je potpuno biocidno dejstvo, dok je tretman sa fosfatom mineralizovanim uzorcima imao bakteriostatičko dejstvo.

U drugom delu su prikazani rezultati sinteze i karakterizacije cink-mineralizovanih, nanokompozitnih filmova na bazi alginata, odnosno, agara. Utvrđeno je da se metoda rehidratacije i eksternog geliranja nije pokazala uspešnom za sintezu nanokompozitnih, Zn-mineralizovanih Zn-alginatnih, kao i Zn-mineralizovanih agarnih filmova, usled neuniformnog geliranja i deponovanja mineralne faze na površini filmova, što je dovelo do morfološki i hemijski neuniformnih materijala. Nasuprot tome, cink-mineralizovani nanokompozitni filmovi na bazi agara (cink-karbonat/agar i cink-fosfat/agar) uspešno su dobijeni kombinacijom *in situ* sinteze mineralne faze i metode izlivanja. Proces sinteze je zasnovan na formiranju Zn-mineralne

faze unutar agarnog rastvora, pre formiranja nanokompozitnog agarnog hidrogela i sušenja do filmova. Prisustvo Zn-mineralne faze i njen tip su značajno uticali na morfologiju, karakteristike i funkcionalnost dobijenih filmova na bazi agara. U karbonatom mineralizovanom uzorku, minerali su bili manjih dimenzija i uniformno distribuirani, za razliku od fosfatom mineralizovanih uzorka gde su minerali obrazovali nasumično raspoređene agregate većih dimenzija što implicira da proces biomineralizacije posredovane agarom nije isti za karbonate i fosfate. Razlike u mikrostrukturi dovele su i do različitih karakteristika odgovarajućih nanokompozita. Impregnacija karbonatnom fazom dovela je do nastanka kompaktnih nanokompozita sa poboljšanim mehaničkim i barijernim svojstvima i ovaj efekat je bio srazmeran količini minerala u materijalu. Nasuprot tome, prisustvo fosfatne faze imalo je neznatan uticaj na mehaničke osobine odgovarajućih filmova. Obe formulacije nanokompozita su, usled deponovanja Zn-minerala, imale poboljšana optička i termička svojstva i povoljnije profile otpuštanja Zn(II) u medijumu sa nižim pH u odnosu na nemineralizovane filmove. Dodatno, obe formulacije nanokompozita su pokazale jako antimikrobno dejstvo na *S. aureus* i *C. albicans* i slabiji bakteriostatički efekat na *E. coli*.

U poglavlju Zaključak su sumirani zaključci proistekli iz rada na ovoj doktorskoj disertaciji, kao i izvedeni generalni zaključak na osnovu svih sumiranih rezultata.

U poglavlju Literatura navedene su sve reference citirane u doktorskoj disertaciji.

### **3. OCENA DISERTACIJE**

#### **3.1. Savremenost i originalnost**

Tematika kojom se ova teza bavi je savremena, a njeni rezultati mogu osim naučnog imati i praktičnu primenu. Na osnovu opsežnog pregleda najnovije naučne literature, istraživanja u okviru ove doktorske disertacije spadaju u veoma aktuelna u ovoj oblasti i uklapaju se u svetske trendove što potvrđuje njihov značaj.

Biomaterijali i metode njihovog unapređenja predstavljaju izuzetno atraktivne naučne oblasti sa krajnjim ciljem dizajna biomaterijala koji bi, pored netoksičnosti i biokompatibilnosti, trebalo da budu i funkcionalni. Pod funkcionalnošću podrazumevamo bioaktivnost, tj. aktivno podržavanje i učestvovanje u fiziološkim procesima organizma, i antimikrobno dejstvo putem koga se sprečava potencijalna infekcija nakon implantacije. Postoje različite metode za

poboljšanje karakteristika biomaterijala nove generacije i one se, najčešće, zasnivaju na pametnom dizajnu, koji podrazumeva izbor i modifikacije hemijskog sastava materijala od kojeg je izrađen biomaterijal, specifičnu arhitekturu, poroznost i inkorporaciju fiziološki aktivnih agensa. Alginati imaju široku primenu u biomedicini zbog svoje dostupnosti, biokompatibilnosti i blagih uslova geliranja, i do sada je razvijen niz obloga za rane ili biomaterijala na bazi alginata. Ali postoje i izvesna ograničenja u njegovoj terapeutskoj primeni koja se odnose na ograničenu stabilnost, pasivnost i nedostatak antimikrobnog dejstva. U okviru ove doktorske disertacije ispitana je mogućnost dobijanja novih, multifunkcionalnih biomaterijala poboljšanih karakteristika na bazi alginata, korišćenjem esencijelnog metala cinka kao strukturne i funkcionalne komponente u procesu sinteze, i primenom biomineralizacije kao biomimetičkog principa dizajna.

Uzimajući u obzir da se polisaharidi, pored široke primene u biomedicini, mogu koristiti i kao ekološki prihvatljive i pristupačne sirovine za izradu ambalaže za pakovanje hrane, i da cink spada u supstance koje su bezbedne za ljudsku upotrebu, isti princip je primenjen i prilikom dizajna novih biokompatibilnih i antimikrobnih nanokompozitnih filmova na bazi alginata, odn. agara kao potencijalnih aktivnih pakovanja za hranu.

Originalnost ove doktorske disertacije ogleda se u primeni prirodom inspirisanog principa dizajna i esencijalnih metalnih jona u procesu sinteze novih nanokompozitnih materijala poboljšanih karakteristika. U kontekstu biomedicinske primene, cink predstavlja dostupan fiziološki agens, koji je stabilan tokom procesa fabrikacije biomaterijala i, potencijalno, ima bolji terapeutski efekat od drugih hemijskih, biohemijskih i genetičkih alternativa jer direktno reaguje sa biomolekulima i učestvuju u signalnim i regulatornim procesima. Takođe, uzimajući u obzir rastuću rezistenciju patogenih mikroorganizama na postojeće antibiotike, on predstavlja i atraktivnu zamenu standardnim antibiotskim terapijama. Sa stanovišta funkcionalnih pakovanja za hranu, primena cinka je opravdana jer je dostupan, antimikroban i bezbedan za ljudsku uporebu

U okviru doktorske disertacije Ivane S. Malagurski pod nazivom „Dobijanje i karakterizacija nemineralizovanih i mineralizovanih biomaterijala na bazi polisaharida morskih algi i esencijalnog metala cinka” prvi put je izvršena sinteza i karakterizacija antimikrobnih, nanokompozitnih biomaterijala poboljšanih svojstava na bazi minerala cinka i polisaharida



morskih algi, alginata i agara sa potencijalnom primenom u biomedicini i industriji pakovanja hrane.

Na osnovu pregleda literature može se zaključiti da se istraživanja u okviru ove disertacije uklapaju u savremene pravce istraživanja i ukazuju na značaj i aktuelnost proučavane problematike.

### **3.2. Osvrt na referentnu i korišćenu literature**

U okviru doktorske disertacije citirano je 228 literaturnih navoda, od kojih najveći broj čine najnoviji radovi objavljeni u časopisima međunarodnog značaja, koji su omogućili da se prikaže stanje u ispitivanoj naučnoj oblasti, kao i da se sagleda aktuelnost problematike. Savremena istraživanja objavljena u navedenim naučnim radovima su opisana, analizirana i prodiskutovana i izvedeni su zaključci koji su omogućili dobar uvid u oblast biomedicinske primene biomaterijala zasnovanih na alginatu, terapijskog efekta esencijalnih metalnih jona, mogućnosti korišćenja esencijalnih metalnih jona za unapređenje karakteristika alginatnih hidrogelova, moguću primenu biomimetičkog principa dizajna-biomineralizacije za sintezu novih, nanokompozitnih biomaterijala na bazi minerala esencijalnih metala (cinka) i polisaharida morskih algi (alginata i agara) sa potencijalnom primenom u biomedicini i u izradi aktivnih pakovanja za hranu, kao i oblast primene biopolimera, izolovanih iz obnovljivih izvora, kao ekološki prihvatljivih, ekonomičnih i biokompatibilnih alternativa korišćenju konvencionalne plastične ambalaže.

Iz popisa literature koja je korišćena u istraživanju, kao i objavljenih radova kandidata, može se uočiti da kandidat na adekvatnom nivou poznaje predmetnu oblast istraživanja, kao i aktuelno stanje istraživanja u ovoj oblasti u svetu.

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

Prikazani rezultati u ovoj doktorskoj disertaciji su dobijeni primenom odgovarajućih eksperimentalnih tehnika i savremenih analitičkih instrumentalnih metoda iz literature u originalnom ili modifikovanom obliku, kao i adekvatnom analizom i obradom podataka.

U prvom delu rada je opisana sinteza i karakterizacija nemineralizovanih i cink-mineralizovanih, nanokompozitnih cink-alginatnih biomaterijala. Uzorci su sintetisani u formi mikročestica primenom metode elektrostatičke ekstruzije. Dobijeni biomaterijali su

okarakterisani savremenim tehnikama karakterizacije mineralizovanih nanokompozita. Morfologija dobijenih uzoraka ispitana je svetlosnim mikroskopom. Površina uzoraka, prisustvo i morfologija mineralnih precipitata na njoj ispitani su skenirajućim elektronskim mikroskopom (SEM). Identifikacija mineralne faze, njeni polimorfizmi i dimenzije, kao i interakcije između biopolimera i deponovanog minerala, okarakterisani su pomoću difrakcije X-zraka (XRD), infracrvene (FTIR) i Ramanske spektroskopije. Sadržaj mineralne faze unutar nanokompozita i termostabilnost dobijenih uzoraka određeni su termogravimetrijskom analizom. Ukupan sadržaj cinka unutar nemineralizovanih i mineralizovanih biomaterijala određen je optičkom emisijom spektroskopijom sa induktivno kuplovanom plazmom (ICP-OES), dok je kinetika otpuštanja cinka iz uzoraka ispitana u fiziološki relevantnom medijumu. Antimikrobna aktivnost je ispitana modifikovanom verzijom Brotovog makrodilucionog metoda.

U drugom delu rada je prikazana produkcija i karakterizacija nanokompozitnih filmova na bazi minerala cinka i alginata, odnosno, agara. Alginatni filmovi su sintetisani metodom izlivanja koju je pratila faza eksternog geliranja i formiranja mineralne faze, dok su agarni filmovi sintetisani na dva načina u zavisnosti od trenutka formiranja mineralne faze: sa naknadnom sintezom i simultanom sintezom mineralne faze. Dobijeni filmovi su okarakterisani savremenim metodama pogodnim za evaluaciju nanokompozita sa potencijalnom primenom kao aktivnih pakovanja za hranu. Morfologija uzoraka je ispitana SEM i EDS analizom, karakterizacija mineralne faze i mineral-polimer interakcija izvršena je pomoću XRD, FTIR i Ramanske spektroskopije, ispitane su optičke, mehaničke i termalne karakteristike filmova, kao i propustljivost vodene pare, ukupan sadržaj cinka u dobijenim uzorcima određen je pomoću ICP-OES, dok je kinetika otpuštanja cinka iz dobijenih uzoraka ispitana korišćenje simulirane hrane. Antimikrobni potencijal filmova ispitan je korišćenjem standardnih mikrobioloških metoda.

#### **3.4.       Primenljivost ostvarenih rezultata**

Ekperimentalni podaci i rezultati prikazani u ovoj doktorskoj disertaciji, u velikoj meri doprinose razvoju naučne oblasti biomaterijala i funkcionalnih pakovanja za hranu. Pokazano je da umrežavanje alginatnih hidrogelova cinkom, dovodi do nastanka antimikrobnih biomaterijala, dok impregnacija alginatnih hidrogelova cink-mineralnom fazom ima za posledicu poboljšanje karakteristika u kontekstu stabilnosti, sadržaja cinka i potencijala za otpuštanje cinka iz novih nanokompozitnih biomaterijala. Dobijeni rezultati ukazuju na potpunu primenljivost dobijenih

multifunkcionalnih biomaterijala, modularnih karakteristika u tretmanu rana ili kao nosača za tkivno inženjstvo.

Takođe je pokazano da se inkorporiranjem cink-mineralne faze u agar dobijaju antimikrobni nanokompozitni filmovi, poboljšanih mehaničkih i optičkih svojstava, pogodni kao materijali za izradu funkcionalnih pakovanja za hranu. I u ovom slučaju, dobijeni rezultati su potpuno primenjivi u praksi.

Verifikacija rezultata dobijenih u ovoj disertaciji potvrđena je i objavljivanjem dva rada u međunarodnim časopisima izuzetne vrednosti kao i jednom patentnom prijavom.

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

Kandidat Ivana S. Malagurski je tokom izrade doktorske disertacije pokazala samostalnost, efikasnost, sistematičnost i stručnost u sagledavanju problema istraživanja, kao i kritičku analizu dobijenih rezultata. Prilikom izvođenja i realizacije eksperimenata, pokazala je da vlada naučnim i istraživačkim metodama, kao i kreativnost u realizaciju, analizi i obradi dobijenih rezultata. Komisija smatra da kandidat poseduje sve kvalitete koji su neophodni za samostalan naučni rad.

## **4. OSTVARENI NAUČNI DOPRINOS**

### **4.1. Prikaz ostvarenih naučnih doprinosa**

Naučnim doprinosom rezultata ove teze može se smatrati sledeće:

- Uspešno su sintetisani novi multifunkcionalni nemineralizovani i mineralizovani (nanokompozitni) biomaterijali na bazi alginata i esencijalnog metala cinka za potencijalnu biomedicinsku primenu;
- Pokazano je da prisustvo cinka, kao strukturne i funkcionalne komponente, u dobijenim biomaterijalima obezbeđuje funkcionalnost u smislu antimikrobnog dejstva;
- Pokazano je da prisustvo cink-mineralne faze u nanokompozitnim uzorcima, značajno utiče na morfologiju i obezbeđuje veći sadržaj cinka, poboljšanu stabilnost i povoljnije profile otpuštanja cinka iz uzoraka u biološki relevantnom okruženju;
- Uspešno su sintetisani cink-mineralizovani nanokompozitni filmovi na bazi agara sa primenom kao funkcionalna pakovanja za hranu;

- Pokazano je da prisustvo cink-mineralne faze u nanokompozitnim filmovima značajno utiče na morfologiju, poboljšava optičke i mehaničke karakteristike, i obezbeđuje funkcionalnost u smislu antimikrobnog dejstva dobijenih uzoraka.
- Oba nanokompozitna materijala, i mineralizovani cink-alginat i mineralizovani agar, pružaju mogućnost modifikovanja karakteristika biomaterijala putem variranja sintetskih parametara.

#### **4.2. Kritička analiza rezultata istraživanja**

Istraživanja koja su izvedena u ovoj doktorskoj disertaciji koncipirana su na osnovu prethodno definisanih ciljeva i detaljne analize literature iz oblasti biomaterijala i funkcionalnih pakovanja za hranu. U disertaciji je delom primenjena metodologija istraživanja zastupljena u literaturi, a prvi put ispitana mogućnost dobijanja nanokompozitnih biomaterijala poboljšanih karakteristika korišćenjem esencijalnog metala cinka uz primenu biomimetičkog principa dizajna-biomineralizacije. Dobijeni biomaterijali su pokazali funkcionalnost, u smislu antimikrobne aktivnosti, i poboljšane karakteristike u odnosu na podatke iz literature koji se odnose na standardno korišćene kalcijum-alginatne hidrogelove. Takođe, prvi put su sintetisani cink-mineralizovani nanokompozitni filmovi na bazi agara kao funkcionalna pakovanja za hranu. Poređenjem dobijenih rezultata sa podacima dostupnim u literaturi, može se zaključiti da impregnacija agara cink-mineralnom fazom predstavlja jednostavnu i ekološki prihvatljivu proceduru za dobijanje pakovanja za hranu sa antimikrobnim dejstvom.

Na osnovu dobijenih rezultata, a istovremenim sagledavanjem ciljeva i postavljenih hipoteza, može se konstatovati da prikazana istraživanja u potpunosti zadovoljavaju kriterijume jedne doktorske disertacije. Takođe, korišćene metode su u skladu sa savremenom naučnom metodologijom, a dobijeni rezultati ukazuju da se polisaharidi morskih algi (alginat i agar), cink i biomineralizacija, kao metod fabrikacije, mogu koristiti za dobijanje funkcionalnih biomaterijala poboljšanih karakteristika sa primenom u biomedicini i industriji pakovanja hrane.

#### **4.3. Verifikacija naučnih doprinosa**

Kandidat Ivana S. Malagurski je ostvarene rezultate istraživanja u okviru ove doktorske disertacije potvrdila objavljivanjem radova u međunarodnim časopisima izuzetne vrednosti i

jednim patentom (u postupku). Iz rezultata ove doktorske disertacije proizašli su sledeći naučni radovi:

### **Naučni radovi u međunarodnom časopisu izuzetne vrednosti, M21a**

1. **Malagurski I.**, Levic S., Pantic M., Matijasevic D., Mitric M., Pavlovic V., Suzana Dimitrijevic-Brankovic: *Synthesis and antimicrobial properties of Zn-mineralized alginate nanocomposites*, Carbohydrate Polymers, Vol. 165, 2017, 313-321. (IF: 4,811; ISSN: 0144-8617)
2. **Malagurski I.**, Levic S., Nesic A., Mitric M., Pavlovic V., Suzana Dimitrijevic-Brankovic: *Mineralized agar-based nanocomposite films: Potential food packaging materials with antimicrobial properties*, Carbohydrate Polymers, Vol. 175, 55-62. (IF: 4,811; ISSN: 0144-8617)

### **Ostali naučni radovi kandidata:**

#### **Naučni radovi u vrhunskom međunarodnom časopisu, M21**

1. Basset C. D., **Madzovska I.**, Beckwith S. K., Bernt-Melo T., Obradovic B., Sikorski P.: *Dissolution of copper mineral phases in biological fluids and the controlled release of copper ions from mineralized alginate hydrogels*, Biomedical Materials, Vol. 10, 2015, 015006 (IF: 2,469; ISSN: 1748-6041)
2. **Madzovska-Malagurski I.**, Vukasinovic-Sekulic M., Kostic D., Levic S.: *Towards antimicrobial yet bioactive Cu-alginate hydrogels*, Biomedical Materials, Vol. 11, 2016, 035015doi:10.1088/1748-6041/11/3/035015 (IF: 2,469; ISSN: 1748-6041)

#### **Rad u međunarodnom časopisu, M23**

1. Kostic D., **Malagurski I.**, Obradovic B., *Transport of silver nanoparticles from nanocomposite Ag/alginate hydrogels under conditions mimicking tissue implantation*, Hemijska Industrija, 2017, DOI:10.2298/HEMIND160713049K, ISSN: 0367-598X, IF 2015: 0,437

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

1. Obradovic B., Stojkovska J., **Madzovska I.**, Kostic D., Vidovic S., Jovanovic Z., Vukasinovic-Sekulic M., Miskovic-Stankovic V.: *Versatile use of biomimetic bioreactors for functional evaluation of nanocomposite alginate based hydrogels*, 3rd TERMIS World Congress, Vienna, Austria, 2012, 55.P07, Journal of Tissue Engineering and Regenerative Medicine 2012, 6 (suppl. 1), p. 334.
2. Kostic D., **Madzovska I.**, Vidovic S., Obradovic B.: *Modeling of release kinetics of silver nanoparticles from novel alginate nanocomposites aimed for biomedical applications*, 3rd TERMIS World Congress, Vienna, Austria, 2012, 54.P09, Journal of Tissue Engineering and Regenerative Medicine 2012, 6 (suppl. 1), p. 324.
3. **Madzovska I.**, Obradovic B., Vukasinovic-Sekulic M.: *Investigation of copper-alginate microbeads as antimicrobial materials for potential biomedical applications*, 3rd TERMIS World Congress, Vienna, Austria, 2012, 54.P14, Journal of Tissue Engineering and Regenerative Medicine 2012, 6 (suppl. 1) p. 325
4. Obradovic B., Stojkovska J., Vidovic S., Kostic D., **Madzovska I.**, Jovanovic Z., Vukasinovic-Sekulic M., Miskovic-Stankovic V.: *Novel Ag/alginate nanocomposite hydrogels for potential biomedical applications*, First International Conference on Processing, characterisation and application of nanostructured materials and nanotechnology NanoBelgrade, Belgrade, Serbia, 2012, Programme & Book of Abstracts, p. 66.
5. Kostic D., **Madzovska I.**, Vidovic S., Obradovic B.: *Mathematical modeling of silver nanoparticles release from alginate microbeads with antimicrobial effect*, NanoBelgrade conference, Belgrade 2012.
6. Kostic D., **Madzovska I.**, Vidovic S., Obradovic B.: *Mathematical modeling of silver release from antimicrobial nanocomposite Ag/alginate microbeads*, Annual meeting of the European Chapter of the Tissue Engineering and Regenerative Medicine International Society (TERMIS-EU 2014), Genova, Italy, June 10-13, 2014, *Journal of Tissue Engineering and Regenerative Medicine* 2014, 8 (suppl. 1), p. 355.

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

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

1. **Madzovska I.**, Obradovic B., Vukasinovic-Sekulic M.: *Copper-alginate microbeads: bioactive, antimicrobial biomaterials for potential biomedical applications*, 11th Young Researchers Conference – Materials Science and Engineering, SASA, Belgrade 2012, Serbia, Book of Abstracts, TM6, p. 48.
2. Kostic D., **Madzovska I.**, Vidovic S., Obradovic B.: *Mathematical modeling of silver release from nanocomposite Ag/alginate microbeads*, 12th Young Researchers Conference – Materials Science and Engineering, SASA, December 11 – 13, 2013, Belgrade, Serbia, Book of Abstracts, I/2, p. 1

#### **Patentne prijave:**

1. **Malagurski I.**, Lević S, Dimitrijević-Branković S, Pavlović V. Postupak za dobijanje multifunkcionalnih nanokompozita na bazi alginata i minerala cinka, P-2017/0219, Zavod za intelektualnu svojinu Republike Srbije, od 27.02.2017.

#### **5. ZAKLJUČAK I PREDLOG KOMISIJE**

Na osnovu svega napred iznetog Komisija smatra da doktorska disertacija Ivane S. Malgurski, dipl. molekularnog biologa i fiziologa-master, pod nazivom „Dobijanje i karakterizacija nemineralizovanih i mineralizovanih biomaterijala na bazi polisaharida morskih algi i esencijalnog metala cinka” predstavlja značajan i originalni naučni doprinos u oblasti Tehnološko inženjerstvo, a uža naučna oblast Biohemijsko inženjerstvo i biotehnologija što je potvrđeno objavljivanjem radova u međunarodnim časopisima izuzetnih vrednosti i jednom patentnom prijavom u postupku.

Imajući u vidu kvalitet, obim i naučni doprinos ove doktorske disertacije, Komisija predlaže Nastavno-naučnom veću Tehnološko-metalurškog fakulteta Univerziteta u Beogradu da prihvati

ovaj Referat i da ga zajedno sa podnetom disertacijom Ivane S. Malagurski, dipl. molekularnog biologa i fiziologa-master, izloži na uvid javnosti u zakonski predviđenom roku i uputi na konačno usvajanje Veću naučnih oblasti tehničkih nauka Univerziteta u Beogradu, te da nakon završetka ove procedure, pozove kandidata na usmenu odbranu disertacije.

Beograd, 11.09.2017. g.

## ČLANOVI KOMISIJE

---

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

---

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

---

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

---

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