

ОБРАЗАЦ 6

НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ
ФАКУЛТЕТА ИНЖЕЊЕРСКИХ НАУКА У КРАГУЈЕВЦУ

и

ВЕЋУ ЗА ИНТЕРДИСЦИПЛИНАРНЕ И МУЛТИДИСЦИПЛИНАРНЕ ОБЛАСТИ
УНИВЕРЗИТЕТА У КРАГУЈЕВЦУ

На седници Већа за интердисциплинарне и мултидисциплинарне области Универзитета у Крагујевцу одржаној 29.8.2025. године (број одлуке: IV-07-430/3) одређени смо за чланове Комисије за оцену и одбрану докторске дисертације под насловом: „Синтеза полимерних наноматеријала методом електроспининга и примена у области ткивног инжењеринга”, кандидата **Катарине Виријевић**, студента докторских академских студија Биоинжењеринга, за коју је именован ментор др **Марко Живановић**, научни саветник и коментор др **Ненад Филиповић**, редовни професор.

На основу података којима располажемо достављамо следећи:

ИЗВЕШТАЈ

О ОЦЕНИ УРАЂЕНЕ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

1. Подаци о докторској дисертацији
1.1. Наслов докторске дисертације:
Синтеза полимерних наноматеријала методом електроспининга и примена у области ткивног инжењеринга
1.2. Опис докторске дисертације (навести кратак садржај са назнаком броја страница, поглавља, слика, шема, графикона, једначина и референци) (до 500 карактера):
Ова дисертација (148 страница) пружа увид у биомедицинску примену синтетисаних полимерних нановлакана са импрегнираним антибиотским агенсима са фокусом на њихов потенцијал као мултифункционалних макропорозних носача за убрзано растање и регенерацију кожних рана. Дисертација обухвата 7 поглавља: Увод (стр. 1-37), Циљ истраживања (38), Материјал и методе (стр. 39-51), Резултати и дискусија (стр. 52-106), Закључак (стр. 107-109), Референце (стр. 110-136) и Прилози (137-148). Садржи 58 слика, 11 табела, једну шему и 352 референце.
Добијени резултати истраживања показују да синтетисани полимерни наноматеријали са инкорпорираним антибиотским агенсима представљају перспективне кандидате за примену у ткивном инжењерингу, посебно у области растања кожних рана.
1.3. Опис предмета истраживања (до 500 карактера):

Истраживање је усмерено на развој и биомедицинску примену електроспинованих полимерних нановлакна са импрегнираним антибиотским агенсима (ципрофлоксацин хидрохлорид и гентамицин сулфат), са циљем да се убрза процес зарастања и регенерације кожных рана. У оквиру истраживања анализирани су различити типови полимерних система: синтетички (поли(ε-капролактон)/полиетиленгликол, PCL/PEG), протеински (желатин), као и полисахаридни (хитозан/PLA), који су служили као матрице за контролисано ослобађање антибиотика и стварање услова погодних за регенерацију. Истраживање је спроведено уз примену различитих метода - од физичко-хемијске анализе и биолошких тестирања, до модела вештачке интелигенције.

1.4.Анализа испуњености полазних хипотеза:

Полазна хипотеза истраживања се заснивала на претпоставци да би синтетисана полимерна нановлакна са инкорпорираним антибиотцима, цiproфлoксацин хидрохлоридом и гентамицином, могла представљати ефикасне и биокompatибилне скефолде за убрзано зарастање и регенерацију кожных рана. Добијени резултати истраживања су потврдили ову хипотезу, показујући да све три испитиване матрице (синтетичка PCL/PEG, протеинска на бази умреженог желатина, и полисахаридна на бази хитозан/PLA) поседују погодна морфолошка, механичка и биолошка својства за примену у биомедицинском пољу.

1.5.Анализа примењених метода истраживања:

У овом истраживању примењен је мултидисциплинарни приступ који је укључивао детаљну физичко-хемијску и механичку карактеризацију, биолошка испитивања, као и примену вештачке интелигенције. Циљ је био да се испитају својства полимерних нановлакна импрегнираних антибиотцима (ципрофлoксацином и гентамицином) и процени њихов потенцијал за примену у убрзању зарастања рана. Примењене методе су се показале као веома ефикасне јер су омогућиле детаљно разумевање структуре и својстава материјала, њиховог понашања у биолошком окружењу, као и развој предиктивних метода за оптимизацију процеса електроспининга.

Физичко-хемијска карактеризација (EDS, FTIR) потврдила је успешну инкорпорацију антибиотика унутар нановлакна, а коришћење скенирајуће електронске микроскопије (SEM) је показало формирање хомогених, порозних структура са морфологијом погодном за ћелијску адхезију. Испитивања апсорпције воде и деградације показала су стабилну, али контролисану биоразградивост материјала, чиме се обезбеђује контролисано ослобађање активних супстанци и одржавање влажне средине, погодне за зарастање рана.

Механичка својства испитивана су методом микроскопије атомских сила (AFM), где је одређен модул идентификације. Баланс између механичке стабилности и еластичности постигнут је код PCL/PEG нановлакна, чиме се потврђује њихова примена у динамичном окружењу ткива.

In vitro тестирања, укључујући MTT анализу и scratch assay, показала су нетоксичност коришћеног третмана као и способност индукције миграције ћелија, што је од суштинског значаја за процесе епителизације. Антибактеријска испитивања су показала изразиту активност нановлакна против грам-позитивних и грам-негативних бактеријских сојева, посебно у случају са влакнима желатина.

In vivo испитивања на хориоалантоичној мембрани (CAM) и моделу зарастања рана код пацова, потврдила су ангиогена својства влакана PCL/PEG и желатина, бржу епителну реконструкцију и смањење запаљенског одговора у поређењу са контролном групом.

Додатна специфичност овог истраживања огледа се у примени вештачке неуронске мреже (ANN) у моделирању и предвиђању пречника за PCL/PEG влакна, где је број синтетисаних

комбинација износио 125. Као улазни параметри у ANN модел укључени су: параметри процеса електроспининга (напон, проток, растојање игла-колектор), услови средине (температура), као и хемијски састав раствора (концентрације и односи PCL/PEG и коришћених растварача CHCl_3/DMF). ANN модел је постигао високу тачност у предвиђању морфолошких карактеристика нановлакана, чиме је доказана применљивост вештачке интелигенције у оптимизацији процеса електроспининга.

Спој метода карактеризације, биолошких испитивања и вештачке интелигенције омогућио је свеобухватну анализу добијених нановлакана. Овако постављен приступ потврдио је полазну хипотезу и показао да овако синтетисани материјали поседују изванредан потенцијал за даљи развој вештачких материјала у лечењу кожних рана.

1.6. Анализа испуњености циља истраживања:

Циљеви истраживања били су усмерени на синтезу и карактеризацију електроспинованих нановлакана на бази PCL/PEG, желатина и хитозан/PLA полимера са додатком антибиотских агенаса са циљем анализе њиховог потенцијала за примену у третману кожних инфекција. Комбинацијом метода биолошких тестова и анализе података уз помоћ вештачке интелигенције, успешно су остварени сви замишљени циљеви.

1. Синтеза електроспинованих нановлакана: Успешно је извршена синтеза полимерних нановлакана на бази PCL/PEG, желатин и хитозан/PLA полимера са и без додатих антибиотских агенаса. Избор ових биокомпатибилних и биоразградивих нановлакана омогућио је добијање структура које подржавају контролисано ослобађање антибиотика, при чему убрзавају регенерацију и процес зарастања ткива.
2. Импрегнација антибиотика и карактеризација нановлакана: Антибиотици су успешно инкорпорирани у структуру нановлакана. Карактеризација материјала обухватила је FTIR, SEM, EDS, UV-Vis и AFM анализе. Ове технике омогућиле су детаљну процену морфологије, хемијског састава, стабилности и интеракције између полимерне матрице и антибиотика.

Биолошка испитивања: Сprovedени су *in vitro* тестови биокомпатибилности, апсорпције и деградације, као антимикуробне активности. Испитивани материјали нису показали цитотоксичан ефекат на здраве ћелије фибробласта плућа (MRC-5), уз изражено антимикуробно дејство против клинички релевантних патогена, укључујући *Staphylococcus aureus* и *Pseudomonas aeruginosa*. Ови резултати потврдили су да нановлакна представљају обећавајуће материјале за локалну примену у борби против инфекција.

In vivo тестови на пацовима су омогућили процену биокомпатибилности и ефикасности нановлакана у условима где постоји екстрацелуларни матрикс коже. Ови експерименти су показали да импрегнирана нановлакна подстичу процес зарастања и успешно смањују инфекцију хроничних рана. Поред тога, коришћен је и САМ тест (тест хориоалантоичне мембране), као брзи и етички прихватљив модел за процену ангиогенезе и токсичности. САМ тест је потврдио да нановлакна не изазивају штетне ефекте на ембрионе јаја и имају потенцијал да подстакну регенерацију крвних судова, што је важан фактор за успешну терапију рана.

3. Примена вештачке интелигенције: Коришћени су алгоритми машинског учења за анализу утицаја параметара процеса електроспиновања на морфологију и функционалност добијених нановлакана. Модели су помогли у предвиђању оптималних услова синтезе нановлакана, што омогућава развој паметних вештачких система прилагођених специфичним применама.

Истраживање је успешно реализовало све планиране циљеве, обухватајући синтезу и карактеризацију више типова полимерних материјала са импрегнираним антибиотицима и потврду њиховог биомедицинског потенцијала. Добијени резултати указују на могућност примене вештачких материјала у савременој терапији хроничних рана и кожних инфекција.

1.7. Анализа добијених резултата истраживања и списак објављених научних радова кандидата из докторске дисертације (аутори, наслов рада, назив часописа, волумен, година објављивања, странице од-до, DOI број¹, категорија):

Резултати истраживања ове докторске дисертације показују успешну синтезу и примену нановлакна на бази PCL/PEG, желатина и хитозан/PLA импрегнираних антибиотицима, са циљем лечења рана и кожних инфекција. Кључни резултати су:

1. Синтеза и карактеризација нановлакна: PCL/PEG, желатин и хитозан/PLA нановлакна су синтетисана и детаљно карактерисана коришћењем различитих метода (SEM, FTIR, AFM). Потврђена је њихова стабилност, одговарајућа морфологија и могућност импрегнације антибиотицима.
2. Антимикробна активност: Нановлакна импрегнирана антибиотицима показала су значајну активност против важних патогена, што потврђује њихов потенцијал за антимикробну терапију и смањење ризика од инфекција.
3. *In vitro* и *in vivo*: Резултати добијени у *in vitro* условима су потврдили нетоксичност и способност синтетисаних нановлакна да утичу позитивно на миграцију и пролиферацију здравих ћелија. Тестови апсорпције и деградације су показали контролисану деградацију материјала и адекватну апсорпцију у физиолошким условима. Такође, уочена је зависност добијених резултата од врсте импрегнираног антибиотика. Испитивања у *in vivo* условима, као што су испитивања на пацовима, показала су да нановлакна поспешују зарастање рана и смањују инфламаторне процесе, док је CAM тест потврдио да су нановлакна безбедна за ткива и подстичу регенерацију крвних судова, што је веома важно за успешан третман хроничних рана.
4. Примена вештачке интелигенције: Развијени модели су помогли у оптимизацији услова за синтезу и хемијску формулацију наноматеријала.

Списак објављених научних радова из докторске дисертације:

1. **Virijević, K.**, Živanović, M., Pavić, J., Dragačević, L., Ljujić, B., Miletić Kovačević, M., Papić, M., Živanović, M., Milenković, S., Radojević, I., Filipović, N., 2024. Electrospun Gelatin Scaffolds with Incorporated Antibiotics for Skin Wound Healing. *Pharmaceuticals* 2024, 17, 851. <https://doi.org/10.3390/ph17070851> **M21**
2. **Virijević, K.**, Živanović, M.N., Nikolić, D., Milivojević, N., Pavić, J., Morić, I., Šenerović, L., Dragačević, L., Thurner, P.J., Rufin, M., Andriotis, O.G., Ljujić, B., Miletić Kovačević, M., Papić, M., Filipović, N., 2024b. AI-Driven Optimization of PCL/PEG Electrospun Scaffolds for Enhanced In Vivo Wound Healing. *ACS Appl. Mater. Interfaces* 2024, [acsami.4c03266](https://doi.org/10.1021/acsami.4c03266). <https://doi.org/10.1021/acsami.4c03266> **M21**

Објављени радови показују активан допринос кандидата развоју напредних биоматеријала за примену у регенеративној медицини, посебно у области лечења хроничних рана и кожних инфекција. Резултати дисертације потврђују научну и практичну вредност развијених нановлакна, што додатно истиче значај истраживања у оквиру савремене биомедицинске нанотехнологије.

¹ Уколико публикација нема DOI број уписати ISSN и ISBN

1.8. Оцена да је урађена докторска дисертација резултат оригиналног научног рада кандидата у одговарајућој научној области и анализа извештаја о провери докторске дисертације на плагијаризам (до 1000 карактера):

Завршена докторска дисертација представља значајан оригинални допринос области биомедицинског инжењерства, са фокусом на развој напредних материјала (нановлакна) добијених методом електроспининга са циљем примене у ткивном инжењерингу. Кандидат је успешно синтетисао и карактерисао нановлакна базирана на PCL/PEG, желатину и хитозан/PLA, са инкорпорираним антибиотицима, користећи савремене технике карактеризације и анализе. Посебан допринос огледа се у примени вештачке интелигенције за оптимизацију услова синтезе, чиме је омогућен развој вештачких материјала са специфичним циљевима примене.

Рад показује оригиналност користећи мултидисциплинарни приступ — од нанотехнологије и биоматеријала, до *in vivo* биолошких тестова на САМ моделу и животињама, чиме се обезбеђује темељна процена биокомпатибилности, ефикасности зарастања и антимикубног ефекта. Истраживање је подржано свеобухватним експерименталним подацима, физичко-хемијском и морфолошком карактеризацијом, као и биолошким анализама. Извештај о плагијату указује на висок ниво оригиналности (2% плагијаризма), при чему су евентуална преклапања ограничена на стандардну научну терминологију, описе методологије и делове који се односе на претходно објављене резултате кандидата у високоранжираним часописима *Pharmaceuticals* (M21) и *ACS Applied Materials & Interfaces* (M21). Таква преклапања су у складу са академским нормама.

Садржај дисертације, укључујући методологију рада, резултате, дискусију и закључке — представља аутентичан и независан истраживачки рад кандидата, који демонстрира критичко мишљење, самосталан научни допринос и значајан напредак у области биомедицинских наноматеријала и иновативних стратегија за лечење рана.

1.9. Значај и допринос докторске дисертације са становишта актуелног стања у одређеној научној области:

Докторска дисертација Катарине Виријевић представља значајан допринос у области савремене наномедицине кроз развој и примену вештачких нановлакна са импрегнираним антибиотицима за третман кожных рана. Истраживање је мултидисциплинарно и обухвата области биоматеријала, нанотехнологије, инжењеринга ткива и примене вештачке интелигенције у биомедицинском инжењерству. Кроз развој иновативних материјала који омогућавају контролисану и ефикасну испоруку лекова, дисертација представља значајан допринос разумевању синтезе и примене вештачких наноматеријала у сврху унапређења третмана зарастања рана.

1. Инјектирање антибиотика у нановлакна: Истраживање показује успешну синтезу нановлакна методом електроспининга (PCL/PEG, желатин и хитозан/PLA) са импрегнираним антибиотицима, што је резултирало материјалима са изванредним антимикубним и биокомпатибилним својствима. Такав приступ омогућава да активни агенс делује директно на месту ране, чиме се смањују нежељене реакције организма и смањује могућност стварања отпорности на антибиотике.
2. Употреба вештачке интелигенције за оптимизацију процеса синтезе: Дисертација укључује примену AI модела за предвиђање и оптимизацију услова синтезе PCL/PEG нановлакна, што представља савремени приступ у дизајну биоматеријала. Спој машинског учења и биоинжењеринга омогућава развој паметних материјала за примене у биомедицинском пољу.
3. *In vitro* и *in vivo* анализа: Биолошка активност синтетисаних нановлакна потврђена је кроз тестове цитотоксичности, деградације и апсорпције и микробиолошке тестове. *In vivo* САМ тест (есеј хориоалантоичне мембране), као и *in vivo* модел за зарастање рана на

пацовима су пружили доказ да овај приступ може успешно да се примени у пракси. Резултати су показали побољшано зарастање, смањени упални одговор и оптималну интеграцију са ткивом, што указује на велики клинички потенцијал материјала.

4. Интердисциплинарни значај: Рад повезује нанотехнологију, инжењеринг ткива, област испоруке лекова и примену АИ у биомедицинским истраживањима. Такав приступ подстиче стварање и синтезу нових материјала из различитих области и отвара нове правце за развој иновативних терапија.
5. Утицај на савремену медицину и друштво: Како хроничне ране и отпорне инфекције постају све чешћи проблем, ова дисертација даје важан допринос развоју нових решења – терапија које не само да делују ефикасно и безбедно, већ се могу прилагодити потребама сваког појединог пацијента. Синтетисани материјали могу имати примену у клиничкој пракси, посебно у области хирургије, дерматологије и регенеративне медицине.

Ова докторска дисертација представља оригиналан, добро концептуализован и експериментално темељан научни допринос у области наномедицине. Истраживање Катарине Виријевић доноси нове могућности за примену електроспинованих материјала у лечењу рана и даје важан допринос развоју биомедицинских технологија које су одрживе, делотворне и погодне за клиничку употребу.

1.10. Оцена испуњености услова за одбрану докторске дисертације у складу са студијским програмом, општим актом факултета и општим актом Универзитета (до 1000 карактера):

Докторска дисертација Катарине Виријевић испуњава све услове за одбрану, у складу са захтевима студијског програма, општим прописима факултета и смерницама универзитета. Истраживање се одликује високим степеном оригиналности и значајним доприносом у областима наномедицине и биомедицинског инжењерства, са посебним акцентом на развој електроспинованих материјала са импрегнираним антибиотским агенсима за применом у ткивном инжењерингу.

Дисертација обухвата јасно дефинисан истраживачки проблем, преглед савремене литературе, прецизно формулисане циљеве и добро осмишљену методологију, при чему су сви аспекти истраживања у складу са академским стандардима предвиђеним за докторске студије. Истраживање показује способност кандидата да самостално спроводи експериментални рад, критички анализира резултате и логички их представи кроз дискусију. У раду су детаљно представљени резултати који се односе на синтезу електроспинованих нановлакна са антибиотцима са циљем примене у домену зарастања рана. Такође је представљена примена вештачке интелигенције за оптимизацију процеса електроспининга уз бројне експерименталне податке, визуелне приказе и аналитичке анализе. Све то показује да је истраживање спроведено на високом научном нивоу и да има значајан потенцијал за примену у клиничкој пракси.

Оригиналност дисертације је потврђена извештајем о плагијату, који показује низак степен сличности у оквиру академски прихватљивих граница. Сходно томе, као и осталим наведеним критеријумима, дисертација у потпуности испуњава формалне услове које факултет и универзитет захтевају за успешну одбрану.

2. ЗАКЉУЧАК

На основу анализе докторске дисертације и приложене документације Комисија за оцену и одбрану докторске дисертације под насловом „Синтеза полимерних наноматеријала методом електроспининга и примена у области ткивног инжењеринга”, кандидата Катарине

Виријевић, предлаже надлежним стручним органима да се докторска дисертација прихвати и да се одобри њена одбрана.

Чланови комисије:



Др Фатима Живић, ванредни професор

Факултет инжењерских наука, Универзитет у
Крагујевцу

Производно машинство

Председник комисије

Др Весна Станковић, редовни професор

Факултет медицинских наука, Универзитет у
Крагујевцу

Патолошка анатомија

Члан комисије



Др Ђорђе Вељовић, ванредни професор

Технолошко-металуршки факултет, Универзитет
у Београду

Инжењерство неорганских хемијских производа

Члан комисије

