

ОБРАЗАЦ 6

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ПРИРОДНО-МАТЕМАТИЧКИ ФАКУЛТЕТ

ПРИМЉЕНО: 31.08.2026

Орг.	Број	ПРИЛОГ	ВРЕДНОСТ
04	860/281	-	-

НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ
ПРИРОДНО-МАТЕМАТИЧКОГ ФАКУЛТЕТА У КРАГУЈЕВЦУ
И
ВЕЋУ ЗА ПРИРОДНО-МАТЕМАТИЧКЕ НАУКЕ
УНИВЕРЗИТЕТА У КРАГУЈЕВЦУ

На седници Већа за природно-математичке науке Универзитета у Крагујевцу одржаној 24.6.2026. године (број одлуке: IV-01-326/3) одређени смо за чланове Комисије за оцену и одбрану докторске дисертације под насловом: „Употреба наночестица и “3D tumor-on-chip” напредних технологија у биолошким истраживањима – Модел систем колон карцином”, кандидата **Невене Н. Миливојевић Димитријевић**, студента докторских академских студија биологије, за коју је именован ментор др **Марко Живановић**, научни саветник.

На основу података којима располажемо достављамо следећи:

ИЗВЕШТАЈ
О ОЦЕНИ УРАЂЕНЕ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

1. Подаци о докторској дисертацији
1.1. Наслов докторске дисертације:
Употреба наночестица и “3D tumor-on-chip” напредних технологија у биолошким истраживањима – Модел систем колон карцином
1.2. Опис докторске дисертације (навести кратак садржај са назнаком броја страница, поглавља, слика, шема, графикана, једначина и референци) (до 500 карактера):
Докторска дисертација кандидата Невене Н. Миливојевић Димитријевић је написана на 154 стране и садржи 115 слика, 28 табела и 260 библиографских јединица. Садржи следећа поглавља: Увод, Основне хипотезе, Специфичне циљеве докторске дисертације, Материјал и методе, Резултате, Дискусију, Закључке, Литературу, Биографију аутора и Прилог 1 – Библиографију аутора. Текст дисертације је технички исправан и у складу са Правилником о пријави, изради и одбрани докторске дисертације.
1.3. Опис предмета истраживања (до 500 карактера):
У оквиру ове докторске дисертације испитивани су потенцијално активни комплекси злата и молекуларни механизми (апоптоза и редокс статус) њиховог утицаја на ћелије тумора на модел систему колон карцинома, и прављени су математички модели ових молекуларних механизма.

Поред тога, произведени су и коришћени микрофлуидни системи у *in vitro* истраживањима за креирање 3D тумора на чипу, и синтетисане су и коришћене наночестице које представљају носаче комплекса злата за побољшање цитотоксичности.

1.4.Анализа испуњености полазних хипотеза:

Једна од полазних хипотеза била је да тетра- и пента- координисани хемијски комплекси злата (III) показују изузетан потенцијал у третману карцинома колоне. Један од циљева је био да се испитају ова хемијска једињења у третману тумора, као и њихови молекуларни механизми деловања. Циљ је такође био синтетисати наночестице и инкорпорирати одабран хемијски комплекс злата у њихову структуру, што представља изузетан транспортни систем за третман карцинома колоне. Још једна хипотеза, да употреба нових 3D микрофлуидних чип система побољшава могућности у *in vitro* истраживањима (tumor-on-chip технологија), показана је у дисертацији, а с тим у вези показано је и поређење 2D и 3D модел система у овим истраживањима. Резултати указују да употреба микрофлуидног система за креирање 3D структуре тумора омогућава бољи увид у процесе истраживања тумора. Имајући у виду све наведене чињенице, Комисија закључује да су полазне хипотезе адекватно постављене и да су предвиђени циљеви ове докторске дисертације у потпуности остварени.

1.5.Анализа примењених метода истраживања:

Антитуморска активност комплекса злата испитана је употребом МТТ теста (колориметријски тест за процену метаболичке активности ћелије) на модел систему ћелија карцинома колоне. Процена поремећаја редокс статуса ћелија тумора извршена је применом следећих метода: методама за одређивање концентрације реактивних врста кисеоника (супероксид анјон радикала, водоник-пероксида), као и реактивних врста азота (нитрити), методама за одређивање концентрације оксидованог и редукованог глутатиона који су показатељи оксидативног стреса у ћелији, методама за одређивање концентрације ензима укључених у редокс равнотежу, попут супероксид-дисмутазе, каталазе, глутатион-пероксидазе, глутатион-редуктазе, и глутатион-S-трансферазе, квантитативном real-time PCR (qPCR) методом, која је детектовала експресије гена повезане са редокс статусом ћелије, методом проточне цитометрије где су квантификовани протеини специфични за редокс статус ћелије. Испитивање механизма покретања апоптозе ћелија тумора извршено је применом следећих метода: квантитативни real-time PCR (qPCR) – детекција експресије гена укључених у процесе апоптозе, методом имунофлуоресцентне микроскопије где су детектовани специфични протеини од интереса, проточном цитометријом, којом су квантификовани специфични протеини везани за механизме апоптозе, Акридин оранж / етидијум бромид микроскопском методом, где је добијен проценат живих ћелија, ћелија у раној апоптози, ћелија у касној апоптози или ћелија у некрози.

Направљени су математички модели испитиваних молекуларних механизма (редокс статуса и апоптозе). Нумеричке симулације биолошких процеса су од велике помоћи за боље разумевање дешавања у ћелији под различитим условима, тј. третманима.

Употребом технологије УВ литографије и методом репликовања из модле, произведене су ПДМС микрофлуидне платформе (такозвани organ-on-chip системи) које су служиле за испитивања 3D модела тумора у динамичком окружењу – *in vitro* симулација *in vivo* механизма. Поред њих, произведени су и акрилни микрофлуидни системи.

Синтетисане су дендримерске наночестице које представљају носаче за циљано деловање активних једињења. Одабрано једињење комплекса злата инкорпорирано је у наночестице на два начина: методом комплексирања хемијског једињења и наночестице, и методом преципитације хемијског једињења у наночестицу. Карактеризација новосинтетисаних наночестица извршена је применом следећих метода: величина новодобијених наночестица као и ζ (зета) потенцијал одређени су употребом Zetasizer апарата, трансмисионом електронском микроскопијом снимљен је изглед и морфологија новодобијених наночестица, употребом анализе Фуријеове трансформације снимљен је инфрацрвени спектар новодобијених наночестица, стабилност новодобијених наночестица праћена је у зависности од промене рН вредности средине и промене јонске јачине средине. Наночестице су обележене флуоресцентном бојом како би се пратила ефикасност њихове интернализације унутар ћелија тумора. Праћење је извршено на два начина: квалитативно - сликањем на флуоресцентном микроскопу, и квантитативно – проточном цитометријом.

Процена цитотоксичне активности у микрофлуидним 3D системима, комплекса злата и наночестица са једињењем, испитана је употребом: Alamar Blue есеја - тест квантитативног мерења вијабилности ћелија, и Live/dead квалитативног есеја - сликање обојених живих и мртвих ћелија под флуоресцентним микроскопом.

Изоловане су моноклеарне ћелије периферне крви, које су затим третиране полистиренским наночестицама. Припрема библиотеке за секвенцирање транскриптома ових ћелија је урађена помоћу комерцијалног чип уређаја за припрему библиотеке технологијом појединачне ћелије, након чега је извршено и секвенцирање (Single-cell RNA sequencing).

1.6.Анализа испуњености циља истраживања:

У оквиру докторске дисертације Невене Н. Миливојевић Димитријевић испитивана су потенцијално активна једињења (комплекси злата) у третману тумора, њихови молекуларни механизми деловања, урађени су математички модели ових молекуларних механизма, синтетисане су и примењене наночестице као носачи изабране супстанце на циљано место деловања, произведени су и употребљени нови микрофлуидни системи за побољшање испитивања у *in vitro* истраживањима (tumor-on-chip технологија), с тим у вези упоређени су 2D и 3D модел системи у овим истраживањима. На основу добијених резултата, комисија закључује да су постављени циљеви докторске дисертације успешно реализовани.

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):

На основу резултата великог броја тестирања у 2D културама, комплекси злата (III) су се издвојили за даља истраживања према својој цитотоксичности и селективности на ћелије карцинома колоне. Испитивани комплекс злата утиче на редокс равнотежу у ћелијама карцинома колоне, индукује апоптозу доминантно спољашњим путем, али делом и унутрашњим путем. Резултати испитивања механизма апоптозе и некрозе указују да су 3D динамичке култивације ћелија у микрофлуидном чип уређају релевантнији системи за *in vitro* истраживања. Такође је показано да наночестице дендримера које носе комплекс злата (формулација А) имају изузетну способност циљања ћелија у киселој средини тумора, и испоруку потенцијалног лека.

¹ Уколико публикација нема DOI број уписати ISSN и ISBN

Производња микрофлуидних чипова и њихова употреба у истраживањима је показала реалнија испитивања сложених биолошких система.

Резултати докторске дисертације Невене Н. Миливојевић Димитријевић су објављени у међународним часописима (категорије M21), као и на више међународних конференција (категорије M33 и M34).

1. **Milivojević N**, Carvalho MR, Caballero D, Radisavljević S, Radoićić M, Živanović M, Kundu SC, Reis RL, Filipović N, Oliveira JM. Evaluation of novel dendrimer-gold complex nanoparticles for theranostic application in oncology. *Nanomedicine (Lond)*. Vol 19. 2024. pp 483-497. DOI: 10.2217/nnm-2023-0355. M21.
2. Milutinović MG, **Milivojević NN**, Đorđević NM, Nikodijević DD, Radisavljević SR, Đeković Kesić AS, Marković SD. Gold(III) complexes with phenanthroline-derivatives ligands induce apoptosis in human colorectal and breast cancer cell lines. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. Vol 111. 2022. pp 3215-3223. DOI: 10.1016/j.xphs.2022.09.021. M21.
3. **Milivojević N**, Nikolić D, Šeklić D, Jovanović Ž, Živanović M, Filipović N. Development of Microfluidic Lab-on-Chip System for Cultivation of Cells and Tissues. 4th International Conference on Medical and Biological Engineering in Bosnia and Herzegovina (CMBEBIH). Mostar, Bosnia and Herzegovina. Springer, Cham. Vol 84. 2021. pp 718-725. DOI: 10.1007/978-3-030-73909-6_81. M33.
4. **Milivojević N**, Živanović M, Nikolić D, Jovanović Ž, Šeklić D, Nikolić M, Filipović N. Microfluidic Lab-on-Chip System Development for Cell Culture Cultivation. 8th International Congress of Serbian Society of Mechanics. Kragujevac, Serbia. 2021. pp 390-399. DOI: 10.5281/zenodo.6323631. M33.
5. **Milivojević N**, Caballero D, Carvalho MR, Živanović M, Filipović N, Reis RL, Oliveira JM. Engineering a Microfluidic Platform as a Pre-clinical Model for Biomedical Applications. 1st International Conference on Chemo and Bioinformatics. Kragujevac, Serbia. 2021. pp 259-262. DOI: 10.46793/ICCBi21.259M. M33.
6. **Milivojević N**, Caballero D, Carvalho MR, Kokanović M, Živanović M, Filipović N, Reis RL, Oliveira JM. A Microfluidic Platform as an in vitro for Biomedical Experimentation – a Cell Migration Study. The 21th IEEE International Conference on BioInformatics and BioEngineering (BIBE). Kragujevac, Serbia. 2021. pp 1-6. DOI: 10.1109/BIBE52308.2021.9635498. M33.
7. **Milivojević N**, Nikolić D, Živanović M, Filipović N. Novel approach in designing microfluidic devices based on finite element and topological optimization methods. IX International Conference on Computational Bioengineering ICCB2022. Lisbon, Portugal. 2022. pp 97-97. ISBN: 978-989-99424-9-3. M34.
8. **Milivojević N**, Prosenc Zmrzljak U, Ljujić B, Đorđević V, Gazdić Janković M, Živanović M, Puač F, Ivanović M, Filipović N. Single cell 3' transcriptome profiling. 4th Belgrade Bioinformatics Conference, BelBi2023. Belgrade, Serbia. Vol 4. 2023. pp 45-45. ISBN: 978-86-82679-14-1. M34.

9. **Milivojević Dimitrijević N**, Ljujić B, Gazdić Janković M, Mirić A, Živanović M, Filipović N. Processing of big data after transcriptome sequencing at single cell resolution. 3rd Serbian International Conference on Applied Artificial Intelligence (SICAAI). Kragujevac, Serbia. 2024. pp 80-80. ISBN: 978-86-81037-79-9. M34.
10. Djukic T, **Milivojevic Dimitrijevic N**, Zivanovic M, Filipovic N. Combining Lattice Boltzmann and Agent-Based Modeling to Model the Behavior of Cancer Cells In-Vitro. 2024 IEEE 24th International Conference on Bioinformatics and Bioengineering (BIBE), Kragujevac, Serbia. 2024. pp. 1-4. DOI: 10.1109/BIBE63649.2024.10820492. M33.
11. **Milivojević Dimitrijević N**, Ivanović M, Živić A, Ljujić B, Gazdić Janković M, Prosenc Zmrzljak U, Mirić A, Đorđević V, Puač F, Živanović M, Filipović N. Deciphering the effects of nanosized polystyrene particles using lab-on-chip technology and transcriptome profile. Belgrade Bioinformatics Conference, BelBi2024 conference. Belgrade, Serbia. 2024. pp 61-61. ISBN: 978-86-82679-16-5. M34.
12. Nikolic M, **Milivojevic Dimitrijevic N**, Miric A, Zivanovic M, Filipovic N. Analysis of redox processes from in silico perspective in colorectal cancer cell line. 9th European Medical and Biological Engineering Conference (EMBEC), Portoroz, Slovenia. 2024. pp 104-105. DOI: 10.5281/zenodo.16891268. M34.
13. Djukic T, **Milivojevic Dimitrijevic N**, Zivanovic M, Filipovic N. Simulating the behaviour of cancer cells in the microfluidic chip. 3rd International Conference on Chemo and BioInformatics, Kragujevac. 2025. pp. 436-439. DOI: 10.46793/ICCBIKG25.436DJ. M34.

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):

На основу Правилника о поступку провере на плагијаризам на Универзитету у Крагујевцу дана 08.05.2026. године извршена је провера на плагијаризам докторске дисертације кандидата Невене Н. Миливојевић Димитријевић. Према Извештају, софтвером за проверу оригиналности утврђен индекс сличности од 11%. Овај степен подударности је последица навођења референци у делу навођења коришћене литературе и библиографских података у прилогу дисертације, као и назива дисертације (6% - извор 1). Навођење референци и библиографских података је регистровано и код осталих 6 наведених извора, (2% - извор 2, 1% - извор 3, 1% - извор 4, 1% - извор 5, 1% - извор 6, 1% - извор 7). Софтвер је такође регистровао подударност у понављању устаљених израза у оквиру области истраживања, назива хемијских супстанци, ћелијских линија, као и назива коришћених апарата и софтвера (извори 2, 3, 4, 5 и 7). Извештај указује на оригиналност докторске дисертације и да су поштована академска правила цитирања навођења извора.

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

Прегледом литературе и сагледавањем актуелности предмета истраживања, избором методологије као и обрадом резултата, кандидат Невена Миливојевић Димитријевић је унапредила већ постојећа научна сазнања, а уједно допринела развоју и имплементацији нових идеја на пољу науке, поштујући основне критеријуме науке и научних принципа. На основу актуелности проблематике истраживања ова докторска дисертација даје допринос у унапређивању сазнања о новим *in vitro* методама у испитивањима у области биологије и молекуларне биологије. Такође, употреба наночестица има велики допринос за нова сазнања у терапији тумора, јер се на овај начин може побољшати ефикасност супстанци у циљаном лечењу ових болести.

У ново време, употреба *in vitro* статичких 2D система избегава се из разлога што нису довољно релевантни да рекапитулирају *in vivo* услове и њихови резултати нису упоредиви са клиничким резултатима реалних пацијената. С друге стране, интерес за употребу 3D динамичних система у *in vitro* испитивањима све више расте, као и за употребу наночестица као носача за циљано деловања активних агенаса, на шта указују многе нове научно-истраживачке студије које истичу њихову ефикасност. У овој докторској дисертацији су представљени резултати употребе „tumor-on-chip“ динамичког система, што представља погоднији начин у *in vitro* истраживањима на која ће се надовезати даља претклиничка и клиничка испитивања. Такође, ефикаснији начин за синтезу нових лекова за туморе, представљају резултати новодобијених специфичних наночестица које су се користиле као носачи потенцијално токсичног комплекса злата.

Значај овог истраживања огледа се у употреби нових метода у *in vitro* испитивањима у области молекуларне биологије, као и употреби технологија које ће побољшати активност супстанци против тумора, што је од великог интереса за људску популацију.

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 под називом „Употреба наночестица и “3D tumor-on-chip” напредних технологија у биолошким истраживањима – Модел систем колон карцином” кандидата Невене Н. Миливојевић Димитријевић урађена је под менторством др Марка Живановића, научног саветника Института за информационе технологије Универзитета у Крагујевцу. Дисертација припада научној области Биолошке науке, ужа научна област Физиологија животиња и човека и молекуларна биологија.

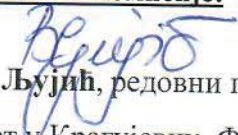
Дисертација обухвата испитивања комплекса злата и наночестица као носача у третману тумора (модел систем колон карцином), анализу молекуларних механизма и њихове математичке моделе, као и производњу и употребу микрофлуидних чип система у *in vitro* истраживањима. Квалитет добијених резултата потврђен је њиховим публиковањем у међународним часописима (2 рада категорије М21) и на конференцијама (М33 и М34). Имајући у виду наведене чињенице, сматрамо да су испуњени сви научни, стручни и административни услови за одбрану наведене дисертације.

2. ЗАКЉУЧАК

На основу анализе докторске дисертације и приложене документације Комисија за оцену и одбрану докторске дисертације под насловом „Употреба наночестица и “3D tumor-on-chip” напредних технологија у биолошким истраживањима – Модел систем колон карцином”,

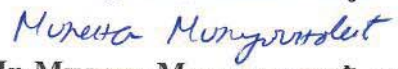
кандидата Невене Н. Миливојевић Димитријевић, предлага надлежним стручним органима да се докторска дисертација прихвати и да се одобри њена одбрана.

Чланови комисије:


Др Биљана Љујић, редовни професор
Универзитет у Крагујевцу, Факултет
медицинских наука

Ужа научна област: Медицинска генетика.

Председник комисије


Др Милена Милутиновић, доцент
Универзитет у Крагујевцу, Природно-
математички факултет

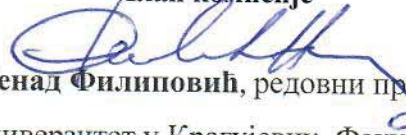
Ужа научна област: Физиологија животиња и
човека и молекуларна биологија.

Члан комисије


Др Владимир Петровић, ванредни професор
Универзитет у Крагујевцу, Природно-
математички факултет

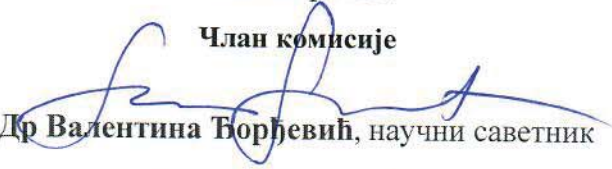
Ужа научна област: Органска хемија.

Члан комисије


Др Ненад Филиповић, редовни професор
Универзитет у Крагујевцу, Факултет
инжењерских наука

Ужа научна област: Примењена механика,
Примењена информатика и рачунарско
инжењерство.

Члан комисије


Др Валентина Борђевић, научни саветник
Универзитет у Београду, Институт за
молекуларну генетику и генетичко
инжењерство

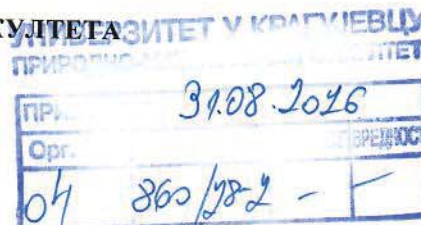
Научна област: Молекуларна биологија.

Члан комисије



НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ ПРИРОДНО-МАТЕМАТИЧКОГ ФАКУЛТЕТА
УНИВЕРЗИТЕТА У КРАГУЈЕВЦУ

ВЕЋУ КАТЕДРЕ ИНСТИТУТА ЗА БИОЛОГИЈУ И ЕКОЛОГИЈУ



Предмет: Мишљење шефа студија Екологије о Извештају Комисије о оцени урађене докторске дисертације кандидаткиње **Невене Н. Миливојевић Димитријевић**

На основу увида у писани материјал Извештаја Комисије о оцени урађене докторске дисертације под насловом „Употреба наночестица и “3D tumor-on-chip” напредних технологија у биолошким истраживањима – Модел систем колон карцином” кандидаткиње Невене Н. Миливојевић Димитријевић, студенткиње ДАС Биологије, Природно-математичког факултета Универзитета у Крагујевцу, обавештавам вас да **Извештај испуњава критеријуме** прописане Законом о високом образовању, Правилником о пријави, изради и одбрани докторске дисертације Универзитета у Крагујевцу, Правилником о докторским академским студијама Природно-математичког факултета Универзитета у Крагујевцу и Правилником о пријави, изради и одбрани докторске дисертације на Природно-математичком факултету Универзитета у Крагујевцу.

У Крагујевцу,
24. 08. 2026. године

Шеф студија Екологије

Ана Петровић
др Ана Петровић, ванредни професор

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ПРИРОДНО-МАТЕМАТИЧКИ ФАКУЛТЕТ

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ПРИРОДНО-МАТЕМАТИЧКИ ФАКУЛТЕТ

П. 21.05.2026
Ор. 07 520/5-3 - -

ОЦЕНА МЕНТОРА О ИЗВЕШТАЈУ О ПРОВЕРИ ОРИГИНАЛНОСТИ ДОКТОРСКЕ
ДИСЕРТАЦИЈЕ ОДНОСНО ДОКТОРСКОГ УМЕТНИЧКОГ ПРОЈЕКТА

НАЗИВ ДИСЕРТАЦИЈЕ	Употреба наночестица и „3D tumor-on-chip“ напредних технологија у биолошким истраживањима – Модел систем колон карцином
Кандидат	Невена Н. Миливојевић Димитријевић
Ментор	Др Марко Живановић, научни саветник
Датум пријема потпуног извештаја о провери оригиналности докторске дисертације, односно докторског уметничког пројекта	08.05.2026.

1. Као ментор предложене докторске дисертације, изјављујем да је докторска дисертација под насловом „Употреба наночестица и „3D tumor-on-chip“ напредних технологија у биолошким истраживањима – Модел систем колон карцином” оригинално дела кандидата Невене Н. Миливојевић Димитријевић.

2. Као ментор ове докторске дисертације изјављујем да су у горе наведеној дисертацији поштована академска правила цитирања навођења извора, што потврђује и попис литературе који садржи 260 референци цитираних у тексту.

На Универзитету у Крагујевцу је софтвером за проверу оригиналности утврђен индекс сличности од 11%. Овај степен подударности је последица навођења референци у делу навођења коришћене литературе и библиографских података у прилогу дисертације, као и назива дисертације (6% - извор 1). Навођење референци и библиографских података је регистровано и код осталих 6 наведених извора, (2% - извор 2, 1% - извор 3, 1% - извор 4, 1% - извор 5, 1% - извор 6, 1% - извор 7). Софтвер је такође регистровао подударност у понављању устаљених израза у оквиру области истраживања, назива хемијских супстанци, ћелијских линија, као и назива коришћених апарата и софтвера (извори 2, 3, 4, 5 и 7).

С обзиром да највећи делови докторске дисертације немају подударна са текстовима из других извора и представљају резултат оригиналног рада докторанда Невене Н. Миливојевић Димитријевић изјављујем да се може констатовати да аутоматском претрагом није утврђено постојање плагијаризма.

На основу свега изнетог, а у складу са чланом 7. Правилника о поступку провере на плагијаризам на Универзитету у Крагујевцу, изјављујем да извештај указује на оригиналност докторске дисертације, те се прописани поступак припреме за њену Одбрану може наставити (позитивна оцена).

Датум

12.05.2026.

ПОТПИС МЕНТОРА


Др Марко Живановић