

3
4
5 **ИЗВЕШТАЈ О ОЦЕНИ ЗАВРШЕНЕ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ**

6
7 **I ПОДАЦИ О КОМИСИЈИ:**

8
9 **1. Датум и назив органа који је именовао комисију:**

10
11 Наставно-научно веће Универзитета у Београду – Факултета ветеринарске медицине,
12 на 285. седници одржаној 08. 7. 2026. године (бр. 01-12/53).

13
14 **2. Састав комисије са назнаком имена и презимена сваког члана, звања, назива**
15 **уже научне области за коју је изабран у звање, годином избора у звање и назив**
16 **факултета, установе у којој је члан комисије запослен:**

17 **Напомена:** редослед чланова Комисије је такав да се прво наводе наставници са ФВМ
18 а затим чланови из других институција, сем у случају када је ментор дисертације из
19 друге институције. Тада се ментор из друге институције уписује под редним бројем 2,
20 односно после ментора са ФВМ који је под редним бројем

21
22 **1. Др Дарко Маринковић** – редовни професор, патологија, 2021, Универзитет у
23 Београду – Факултет ветеринарске медицине, **председник комисије**

24
25 **2. Др Тијана Лујајић Божиновски** – вандредни професор, хистологија и ембриологија,
26 2024, Универзитет у Београду – Факултет ветеринарке медицине, **члан комисије**

27
28 **3. Др Наташа Радуловић**, научни саветник, имунологија, 2022, Универзитет у Београду
29 – Институт за биолошка истраживања „Синиша Станковић“, **члан комисије**

30
31
32 **II ПОДАЦИ О КАНДИДАТУ:**

33
34 **1. Име, име једног родитеља, презиме:**

35
36 Љиљана Зоран Сабљић

37
38 **2. Датум рођења, општина, Република:**

39
40 13. 12. 1992. године, Савски венац, Република Србија

41
42 **3. Датум одбране, место и назив магистарске тезе*:**

43
44 **4. Научна област из које је стечено академско звање магистра наука*:**

45
46 **III НАСЛОВ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ:**

47
48 Испитивање новог начина апликације екскреторно-секреторних продуката мишићне
49 ларве *Trichinella spiralis* у третману експерименталног аутоимунског
50 енцефаломијелитиса код *Dark Agouti* пацова

51
52 **IV ПРЕГЛЕД ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ (навести броја страна поглавља, слика,**
53 **шема, графикана и сл.):**

54
55 Докторска дисертација Љиљане Сабљић написана је на 56 страна куцаног текста и
56 садржи следећа поглавља: Увод (једна страна), Преглед литературе (11 страна), Циљ и
57 задаци испитивања (једна страна), Материјал и методе (девет страна), Резултати (20
58 страна), Дискусија (пет страна), Закључци (две стране), Литература (седам страна). На
59 почетку дисертације дат је кратак садржај на српском (две стране) и енглеском језику
60 (две стране), а на крају се налази биографија кандидата, изјаве о ауторству,

истоветности штампане и електронске верзије, као и изјава о коришћењу дисертације. У писању дисертације коришћене су 123 референце. Дисертација је документована са 24 слике и 1 табеларним приказом (две слике у поглављу Преглед литературе; једна табела у поглављу Материјал и методе истраживања; и 22 слике у поглављу Резултати).

V ВРЕДНОВАЊЕ ПОЈЕДИНИХ ДЕЛОВА ДОКТОРСKE ДИСЕРТАЦИЈЕ (дати кратак опис сваког поглавља дисертације: увода – до 250 речи, прегледа литературе – до 500 речи, циља и задатака истраживања – није ограничено, материјал и метода – није ограничено, резултата – није ограничено, дискусије – до 100 речи, списка референци – навести број референци у докторској дисертацији):

У **Уводу** ове докторске дисертације јасно је наглашено да упркос напретку у разумевању патогенезе мултипле склерозе (МС) и развоју различитих терапеутских приступа, за сада не постоје терапеутици који делују на поремећај у регулацији имунског система, који лежи у основи ове хроничне аутоимунске болести централног нервног система људи. Полазећи од хигијенске хипотезе, према којој смањена изложеност паразитима може допринети поремећају у функционисању регулаторних механизма имунског система, а тиме и порасту учесталости аутоимунских болести, посебна пажња усмерена је на имуномодулаторна својства нематод *Trichinella spiralis*. Екскреторно-секреторни продукти мишићних ларви првог стадијума (Л1) овог паразита (ESL1) поседују потенцијал да преусмере имунски одговор од проинфламаторног ка антиинфламаторном и регулаторном фенотипу и ублаже развој експерименталног аутоимунског енцефаломијелитиса (EAE), анималног модела мултипле склерозе. Међутим, њихова терапијска примена код људи захтева развој одговарајућих система за контролисану и постепену доставу терапеутика. У овом раду приказан је развој новог система доставе ESL1 заснован на биокомпатибилним и биоразградивим нановлакнима изграђеним од поли(млечне-ко-гликолане) киселине (PLGA), намењеним поткожној имплантацији. Поред процене биокомпатибилности и имунолошког утицаја самих PLGA нановлакна, испитана је ефикасност PLGA/ESL1 имплантата у модулацији имунског одговора током EAE код *Dark Agouti* (DA) пацова.

У поглављу **Преглед литературе** приказани су постојећи резултати који представљају полазну основу за истраживања обухваћена тезом, а то је првенствено концепт хигијенске хипотезе, односно хипотезе "стarih пријатеља", према којој смањена изложеност микроорганизмима и паразитима нарушава развој регулаторних механизма имунског система и повећава ризик од развоја хроничних инфламаторних обољења. Посебна пажња посвећена је патогенези МС и имунолошким механизмима који доводе до оштећења мијелинског омотача, а за последицу имају трајни инвалидитет оболеле особе. Анимални модел мултипле склерозе – експериментални аутоимунски енцефаломијелитис (EAE), допринео је разумевању патофизиолошких механизма који су у основи МС, као и развоју различитих терапијских стратегија. У делу који описује паразитску нематоду *T. spiralis* приказан је њен животни циклус, као и специфичан однос који овај паразит у мишићној фази животног циклуса оставарује са организмом домаћина посредством екскреторно-секреторних продуката (ESL1) мишићних ларви. Познато је да аутоимунске болести настају као последица прекомерне активације Th1 и Th17 имунског одговора усмереног према сопственим антигенима. С друге стране, инфекција изазвана врстом *T. spiralis* или ESL1 продукти овог паразита покрећу Th2 и регулаторни тип имунског одговора који супримирају прекомерни патолошки Th1/Th17 одговор и доприносе ублажавању болести. Посебан осврт дат је на претходна истраживања, која су показала да инфекција нематодом *T. spiralis* или примена ESL1 продуката значајно ублажавају клиничку слику EAE и супримирају инфламаторни одговор. На крају прегледа литературе разматрана је примена наноматеријала у развоју нових система доставе терапеутика, са фокусом на наноматеријал на бази PLGA. Описане су карактеристике и примена како PLGA наночестица, тако и PLGA нановлакна. Такође су приказана досадашња истраживања PLGA наночестица и нановлакна везана за динамику и контролу ослобађања инкорпорираних молекула и њихов утицај на имунски одговор, а образложена је употреба PLGA нановлакна као носача ESL1 продуката у истраживању обухваћеном докторском дисертацијом.

Циљ истраживања био је испитивање ефикасности примене новог система доставе за отпуштање ESL1 продукта ларви *T. spiralis* на бази PLGA нановлакана, апликованих поткожно код *Dark agouti* пацова, ради ублажавања клиничке слике релапсно-ремитентног облика експерименталног аутомунског енцефаломијелитиса (EAE) *in vivo*, као и имунских механизма који леже у основи произведеног ефекта. Следећи постављени циљеви били су праћење дистрибуције ESL1 продукта у *in vivo* условима ради процене ефикасности и капацитета отпуштања продукта путем PLGA нановлакана, као и анализа утицаја самих PLGA нановлакана на имунски ситем здравих пацова у *in vitro* и *in vivo* условима, ради процене безбедности примене PLGA нановлакана у ове сврхе.

За остваривање ових циљева, постављени су следећи **задачи**:

1. Изоловање ESL1 продукта гајењем мишићних ларви *T. spiralis* у *Dulbecco's Modified Eagle's* медијуму и њихова карактеризација (одређивање њихове имуногености помоћу *in house* Western blot и ELISA тестова), као и коњуговање са PLGA нановлканима (ESL1/PLGA).
2. Испитивање дистрибуције ESL1 продукта који се ослобађају из PLGA имплантата обележавањем ESL1 продукта флуоресцеин изотиоцијанатом (ESL1-FITC) као и праћење дистрибуције ESL1-FITC у дренирајућим лимфним чворовима методом проточне цитометрије.
3. Испитивање деловања ESL1 продукта отпуштених путем PLGA имплантата на развој и прогресију релапсно-ремитентног облика EAE, праћењем појаве и интензитета клиничких симптома болести током фазе релапса и ремисије.
4. Испитивање механизма који леже у основи ефекта ESL1 продукта на EAE, праћењем имунског одговора на системском нивоу (ћелије слезине), као и на основу циљног органа – кичмене мождине, хистохемијским методама и проточном цитометријом, коришћењем специфичних антитела.
5. Испитивање ефекта PLGA нановлакана на имунски систем *DA* пацова у *in vivo* условима, хистохемијском анализом ткива у околини имплантата и анализом имунског одговора на нивоу дренирајућих лимфних чворова и слезине методом проточне цитометрије. Праћење деловања распадних продукта PLGA нановлакана на имунске ћелије у *in vitro* условима у култури имунских ћелија изолованих из слезине здравих *DA* пацова.
6. Статистичка обрада добијених резултата.

У поглављу **Материјал и методе** дати су детаљи експерименталног рада. Приказани су поступци изолације, пречишћавања и карактеризације ESL1 продукта *T. spiralis*, као и припреме и физичко-хемијске карактеризације PLGA и PLGA/ESL1 нановлакана. Посебно су описани поступци израде PLGA и PLGA/ESL1 имплантата, испитивања кинетике ослобађања ESL1 *in vitro* и *in vivo*, као и анализа њихове биодистрибуције. Кандидаткиња је детаљно описала избор, карактеристике и начин држања огледних животиња, као и све експерименталне процедуре спроведене у складу са важећим етичким стандардима. У истраживањима је коришћено укупно 140 пацова женског пола, соја *Dark Agouti (DA)*. У циљу испитивања PLGA нановлакана као система за испоруку молекула, коришћено је 30 животиња које су подељене у две групе: PLGA/ESL1-FITC и PLGA/ESL1 од по 14 животиња и 2 животиње које су коришћене као *sham* контроле. Додатно, седам дана након имплантације по 4 животиње из сваке групе су подвргнуте индукцији EAE. За потребе овог дела експеримента животиње су жртвоване у три термина: 4., 7. и 14. дана од имплантације. Ради утврђивања потенцијала ESL1 продукта коњугованих са PLGA нановлканима да измене ток и тежину EAE, коришћено је укупно 20 животиња подељених у четири групе од по 5 животиња: једна експериментална (EAE-PLGA/ESL1) и три контролне групе (EAE-PLGA, EAE-ESL1 и EAE). Свим животињама је 7 дана након имплантације индукован EAE. Детаљно је описан начин индукције EAE као и скала према којој се бодују неуролошки симптоми. Симптоми су праћени свакодневно током 38 дана од индукције EAE, када су животиње жртвоване прекомерном дозом анестетика. За испитивање механизма *DA* пацови су подељени у две групе од по 15 животиња: група којој је постављен имплант – EAE-PLGA/ESL1 и група којој је само хируршки засечена кожа – EAE, а свака група је имала по једну *sham* контролу за сва три термина жртвовања. По 5 животиња из сваке групе је жртвовано на врхунцу болести (14. дана од индукције EAE) и у фази ремисије (21. дана), а преосталих 5 животиња из сваке групе је праћено до краја огеда, тј. до 38. дана од индукције EAE и потом жртвовано. Овај део експеримента реализован је кроз два

1 експериментална понављања, при чему су у сваки укључене укупно по 3 *sham*
2 контроле, тако да је укупан број животиња укључених у овај део истраживања износио
3 66. Тежина болести процењена је уз помоћ следећих параметара: кумулативни индекс
4 болести, средња максимална вредност тежине болести, средњи дан појаве болести,
5 дужина трајања болести и инциденција болести. Описани су протоколи за изолацију и
6 култивацију ћелија слезине, лимфних чворова и инфилтрата кичмених мождина код
7 експерименталних животиња. Фенотипске карактеристике изолованих ћелија
8 анализирани су методом проточне цитометрије.

9 Други део рада имао је за циљ да испита утицај PLGA наноматеријала на имунски
10 систем здравих DA пацова, и то *in vitro*, на имунским ћелијама изолованим из слезина и
11 добијеним из коштане сржи здравих пацова и *in vivo* праћењем имунског одговора
12 локално и на системском нивоу. За *in vivo* праћење имунског одговора животиње су
13 подељене у две групе: PLGA – здраве животиње којима је поткожно у скапулараној
14 регији постављен PLGA имплантат и *sham* контроле – којима је направљен
15 хоризонтални хируршки рез на кожи у истој регији. Укупан број искоришћених животиња
16 у овом делу експеримента је 21 (PLGA група од 18 животиња и 3 *sham* контроле). По 6
17 животиња из PLGA групе и 1 животиња из контролне групе жртвоване су у три термина:
18 7., 21. и 42. дана. Два DA пацова коришћена су за потребе прављења стерилног
19 ексудата који је био непходан у *in vitro* експериментима као кондициони медијум за
20 PLGA нановлакна. Ћелије слезине DA пацова третиране су распадним производима
21 PLGA при чему је процењена њихова вијабилност уз помоћ *Annexin V-FITC* комплета
22 којим се детектују апоптотичне и некротичне ћелије. Један DA пацов коришћен је за
23 изоловање коштане сржи и гајење дендритских ћелија. Утицај распадних продуката
24 PLGA на дендритске ћелије пореклом из коштане сржи DA пацова, одређен је анализом
25 фенотипских карактеристика третираних ћелија методом проточне цитометрије.
26 Аlostимулаторни капацитет третираних дендритских ћелија испитан је у кокултури са Т
27 ћелијама, а пролиферација и фенотипске карактеристике праћене су методом проточне
28 цитометрије. Утицај PLGA имплантата на имунски систем здравих DA пацова у *in vivo*
29 условима, испитиван је хистохемијском анализом ткива у околини имплантата и
30 анализом имунског одговора на нивоу слезине и дренажућих лимфних чворова
31 методом проточне цитометрије. Статистичке методе које су коришћене у обради
32 података добијених у експериментима су описане на крају поглавља Материјал и
33 методе.

34 У поглављу **Резултати** кандидаткиња је резултате истраживања приказала прегледно,
35 систематично и уз одговарајућу статистичку обраду. Најпре су приказани резултати
36 карактеризације PLGA и PLGA/ESL1 нановлакна, укључујући анализу њихове
37 морфологије, пречника влакана, површинске хемијске структуре и расподеле ESL1 у
38 оквиру нановлакна. Такође је испитана кинетика ослобађања ESL1-FITC из PLGA
39 имплантата у *in vitro* условима, као и преузимање и биодистрибуција ESL1-FITC у *in vitro*
40 и *in vivo* експериментима, чиме је потврђена погодност система доставе за
41 контролисану испоруку имуномодулаторних продуката. У наставку су приказани
42 резултати испитивања терапијског потенцијала PLGA/ESL1 имплантата у
43 експерименталном моделу аутоимунског енцефаломијелитиса код DA пацова. Добijени
44 резултати показали су да је примена PLGA/ESL1 имплантата довела до значајног
45 ублажавања клиничког тока болести у поређењу са свим контролним групама. Код
46 животиња третираних PLGA/ESL1 имплантатима забележен је мањи губитак телесне
47 масе, нижи кумулативни индекс болести, нижа средња максимална вредност клиничког
48 скорa, каснија појава првих симптома и краће трајање болести. Поред тога, у овој групи
49 утврђена је нижа инциденција развоја болести, као и значајно смањена учесталост
50 парезе, парализе и релапса у односу на контролне групе. Резултати су приказани кроз
51 слике, поткрепљени одговарајућом статистичком анализом. Даљом анализом
52 испитиван је утицај PLGA/ESL1 имплантата на системски имунски одговор током EAE
53 на ћелијама слезине, при чему је утврђено да је током пика и ремисије болести
54 проценат OX62⁺MHC-II^{hi} дендритских ћелија и макрофага (CD68⁺MHC-II⁺) нижи код
55 животиња којима је имплантиран PLGA/ESL1. Анализом Т ћелија утврђено је да
56 примена PLGA/ESL1 значајно променила њихова функционална својства. Код
57 третираних животиња у фази пика болести забележен је смањен удео IFN- γ -
58 продукујућих CD4⁺ (Th1) и IL-17-продукујућих CD4⁺ Т ћелија (Th17), као и IFN- γ -
59 продукујућих NK ћелија, уз истовремено повећање удела IL-10-продукујућих CD8⁺ Т
60 ћелија. Током фазе ремисије утврђен је значајно већи удео CD4⁺CD25^{hi}FOXP3⁺

регулаторних Т лимфоцита у групи третираној PLGA/ESL1 имплантатима у поређењу са контролном ЕАЕ групом, што је праћено трендом повећања удела ћелија које продукују антиинфламаторне цитокине. С обзиром на то да је циљни орган ЕАЕ централни нервни систем, испитивано је ткиво кичмених мождина у пику и фази ремисије. Хистолошке анализе исечака кичмене мождине обојене хематоксилин еозином показале су значајно већи број инфилтратата током пика у ЕАЕ контролној групи у односу на ЕАЕ-PLGA/ESL1 групу. Инфилтрати су доминантно били у белој маси кичмене мождине у вентралним, дорзалним и латералним роговима и њихов број се смањивао током фазе опоравка. Епифлуоресцентна микроскопска анализа бојења коришћењем анти-CD45 и анти-мијелин базни протеин (МБП) антитела потврдила је да су инфилтрати у кичменим мождинама пореклом од леукоцита, као и да инфилтрирана подручја имају смањену експресију МБП на местима инфилтрације. Имуноске ћелије кичмене мождине анализирани су уз помоћ проточне цитометрије. Резултати су потврдили да контролна група животиња (ЕАЕ) има значајно већи број CD45+ ћелија у кичменој мождини него група којој је имплантиран PLGA/ESL1. Посебна пажња посвећена је анализи Т лимфоцита у инфилтратима кичмене мождине. Резултати су потврдили да примена PLGA/ESL1 имплантата током пика болести доводи до значајног смањења енцефалитогених Th1 и Th17 ћелија, као и IFN- γ -продукујућих CD8+ Т лимфоцита, уз истовремено повећање удела регулаторних Т лимфоцита. Током фазе ремисије у третираној групи забележен је значајно већи удео Th2 лимфоцита у односу на контролну групу. У посебном делу резултата кандидаткиња је испитала биокомпатибилност и имуномодулаторни потенцијал PLGA наноматеријала у *in vitro* и *in vivo* условима. Добијени резултати показали су да сам PLGA наноматеријал, односно његови разградни продукти, не испољавају значајан утицај на вијабилност и функционална својства имунских ћелија, нити доводе до активације или промене имунског одговора. Ови налази потврђују биокомпатибилност примењеног наноматеријала и указују да је уочени терапијски ефекат последица контролисане испоруке ESL1, а не самог PLGA носача.

У поглављу **Дискусија** кандидаткиња систематично интерпретира добијене резултате у контексту савремених научних сазнања и релевантне литературе. Добијени налази критички су упоређени са резултатима претходних експерименталних и претклиничких истраживања која се односе на примену PLGA наноматеријала као и на имуномодулаторна својства ESL1 продукта *T. spiralis*. Посебна пажња посвећена је анализирању и разјашњењу механизма којим се ESL1 ослобађа из PLGA нановлакна, њиховог утицаја на модулацију имунског одговора, биодистрибуцију и регулацију неуроинфламације.

У писању дисертације коришћене су 123 референце, које су наведене у поглављу **Литература**.

VI ЗАКЉУЧЦИ ИСТРАЖИВАЊА (навести закључке који су приказани у докторској дисертацији):

У поглављу **Закључци** кандидаткиња је на јасан начин извела закључке који јасно произилазе из добијених резултата и дају одговоре на постављене циљеве ове докторске дисертације:

1. Екскреторно-секреторни продукти мишићних ларви соја ISS 161 *T. spiralis* успешно су коњуговани са PLGA нановлакнима.
2. Праћењем динамике ослобађања ESL1-FITC *in vitro* уочено је да је приближно 90% ESL1-FITC ослобођено из PLGA нановлакна у стерилни ексудат током 42 дана праћења, при чему је најинтензивније ослобађање забележено у првих 27 дана. Дуготрајно ослобађање уочено у овом раду потврђује да PLGA нановлакна представљају погодну платформу за контролисану испоруку ESL1.
3. Ослобођен ESL1-FITC из PLGA нановлакна локално преузимају мијелоидне APC, које мигрирају и дистрибуирају ESL1 у регионалне лимфне чворове, слезину, Пејерове плоче и кичмену мождину.
4. Имплатати PLGA/ESL1 показали су протективан ефекат у моделу релапсно-ремитентног ЕАЕ. Примена PLGA/ESL1 имплантата допринела је мањем губитку телесне масе и довела је до значајног ублажавања клиничке слике ЕАЕ, која се огледа у значајно сниженим параметрима тежине болести: кумулативни индекс, просечна максимална вредност тежине болести, почетак и трајање болести.

- Инциденција EAE, као и учесталост тежих неуролошких манифестација (пареза и парализа), била је снижена, док је учесталост релапса значајно редукована у експерименталној групи којој је апликован PLGA/ESL1.
5. Имплатати PLGA/ESL1 поседују имуномодулаторни потенцијал на системском нивоу, на нивоу слезине. Уочено је да долази до ублажавања инфламације и усмеравања имунског одговора ка антиинфламаторном и регулаторном типу код животиња којима је имплантиран PLGA/ESL1 и индукован EAE, у поређењу са EAE групом. Забележено је смањење продукције цитокина који учествују у патогенези болести, IFN- γ и IL-17, у CD4⁺ Т ћелијама и NK ћелијама, као и повећање продукције IL-10 у CD8⁺ Т ћелијама, у пику болести. У фази ремисије значајан је пораст удела CD4⁺CD25^{hi}FoxP3⁺ Treg ћелија код EAE-PLGA/ESL1 групе.
 6. Третман PLGA/ESL1 смањује ниво IL-6 и инфламаторни одговор на нивоу ћелија слезине, уз повећање IL-4 и IL-10, чиме се имунски одговор помера ка антиинфламаторном и регулаторном профилу, што вероватно доприноси блажем току EAE.
 7. Животиње третиране PLGA/ESL1 пре индукције EAE, поседују значајно мањи број инфилтрата и инфилтрирајућих имунских ћелија у циљном ткиву у пику болести у односу на EAE групу, што сугерише да импланти PLGA/ESL1 поседују имуномодулаторни потенцијал на нивоу циљног органа – кичмене мождине.
 8. Имплатати PLGA/ESL1 на нивоу циљног органа смањују инфилтрацију CD4⁺ Т ћелија које продукују IFN- γ и IL-17, као и CD8⁺Т ћелија које продукују IFN- γ , а повећавају удео CD4⁺CD25^{hi}FoxP3⁺ Treg ћелија. У фази ремисије значајно је увећан удео Б ћелија које продукују IL-10, као и CD4⁺Т ћелија које продукују IL-4.
 9. Распадни продукти PLGA нановлакна не испољавају значајан цитотоксични ефекат и не нарушавају вијабилност ћелија слезине *in vitro*, у условима који донекле опонашају њихову разградњу *in vivo*. Такође не доводе до сазревања DC нити до промене у продукцији IL-12 и IL-10 у односу на контролне, незреле DC. Овако третиране DC не поседују алостимулаторни капацитет у ко-култури са Т ћелијама.
 10. Клиничко побољшање тока и јачине EAE и изражена имуномодулација, која се огледа у померању имунског одговора са проинфламаторног ка антиинфламаторном профилу на системском и локалном нивоу, забележени су искључиво код животиња третираних PLGA/ESL1 имплантатима, док примена самих PLGA нановлакна није довела до ублажавања болести, што указује да је терапеутски ефекат последица деловања ESL1 продукта, а не PLGA носача.
 11. Имплатати PLGA, сами по себи, нису индуковали ексудацију, инфламацију и некрозу ткива на месту имплантације, што указује на њихову добру биоразградивост и биокompatibilност.
 12. Имплатати PLGA нису довели до промена фенотипских и функционалних карактеристика имунских ћелија слезина и лимфних чворова у поређењу са *sham* контролом, што указује на имунолошку инертност примењеног наноматеријала.
 13. Нановлакна PLGA су се показала као добар систем за дистрибуцију имуномодулаторних ESL1 продукта у третману EAE, што може бити основ за развој нових стратегија у терапији аутоимунских болести.

VII ОЦЕНА НАЧИНА ПРИКАЗА И ТУМАЧЕЊА РЕЗУЛТАТА ИСТРАЖИВАЊА (навести да ли су добијени резултати у складу са постављеним циљем и задацима истраживања, као и да ли закључци произилазе из добијених резултата):

Резултати добијени у оквиру ове докторске дисертације, као и њихова статистичка обрада и интерпретација, у потпуности су усклађени са постављеним циљевима и задацима истраживања. Добијени налази су приказани прегледно, јасно и систематично, уз адекватну примену табела, слика и графичких приказа, пратећи логичан редослед и савремене научне принципе излагања. Закључци су засновани на статистички обрађеним резултатима, логично произилазе из спроведене анализе и прецизно су формулисани.

VIII КОНАЧНА ОЦЕНА ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ:

1. Да ли је дисертација написана у складу са образложењем наведеним у пријави теме?

1
2 Да

3
4 2. Да ли дисертација садржи све елементе прописане за завршену докторску
5 дисертацију?

6
7 Да

8
9 3. По чему је дисертација оригиналан допринос науци?

10
11 У оквиру ове докторске дисертације развијен је иновативан приступ за доставу ESL1
12 продуката нематодe *Trichinella spiralis* применом биокомпатибилних и биоразградивих
13 PLGA нановлакна, чиме је унапређена могућност њихове контролисане, дугорочне и
14 безбедне испоруке. Овим приступом превазиђена су ограничења постојећих начина
15 примене имуномодулаторних молекула, уз очување њиховог потенцијала за регулацију
16 имунског одговора. Научни допринос се огледа у успостављању нове платформе за
17 доставу имуномодулаторних молекула са потенцијалом за примену у терапији
18 мултипле склерозе и других аутоимунских обољења. Добијени резултати представљају
19 значајан корак у смеру развоја безбеднијих и ефикаснијих терапијских стратегија за
20 клиничку примену.

21
22 4. Да ли је ментор током провере оригиналности дисертације утврдио
23 неоправдано преклапање текста са другим публикацијама (одговорити са да или
24 не):

25
26 Не

27
28 IX СПИСАК НАУЧНИХ РАДОВА САДРЖИНСКИ ПОВЕЗАНИХ СА ДОКТОРСКОМ
29 ДИСЕРТАЦИЈОМ У КОЈИМА ЈЕ ДОКТОРАНД ПРВИ АУТОР ОДНОСНО АУТОР СА
30 НЕЈВЕЋИМ ДОПРИНОСОМ (написати имена свих аутора, годину објављивања,
31 наслов рада, назив часописа, импакт фактор и класификацију према Правилнику
32 о поступку, начину вредновања и квантитативном исказивању
33 научноистраживачких резултата истраживача):

34
35 Sabljic Lj, Radulovic N, Đokić J, Stojanović D, Radojević D, Glamočlija S, Dinić M, Vasilev S,
36 Uskoković P, Sofronić-Milosavljević Lj, Gruden-Movsesijan A, Tomić S. Biodegradable
37 electrospun PLGA nanofibers-encapsulated *Trichinella spiralis* antigens protect from
38 relapsing experimental autoimmune encephalomyelitis and related gut microbiota dysbiosis.
39 *International Journal of Nanomedicine* 2025, 20: 1921–1948. DOI. [10.2147/IJN.S499161](https://doi.org/10.2147/IJN.S499161)

40
41 X ОДЛУКЕ ЕТИЧКЕ КОМИСИЈЕ И ОСТАЛЕ НЕОПХОДНЕ ЕТИЧКЕ ОДЛУКЕ
42 (заокружити одлуку која је донета за докторску дисертацију која се оцењује)

43
44 А. Поседује Мишљење Етичке комисије ФВМ УБ број _____ у складу са
45 дописом Етичке комисије ФВМ УБ који је достављен Комисији за процену
46 подобности кандидата и тема за израду докторских дисертација и
47 специјалистичких радова одржаној дана _____

48
49 ☒ Б. Поседује Решење Министарства пољопривреде, шумарства и водопривреде РС
50 – Управе за ветерину број 323-07-11160/2019-05/1 у складу са дописом Етичке
51 комисије ФВМ УБ који је достављен Комисији за процену подобности кандидата и
52 тема за израду докторских дисертација и специјалистичких радова одржаној дана
53 01. 7. 2026. године.

54
55 Ц. Није потребно издавање Мишљења Етичке комисије ФВМ УБ нити Решења
56 Министарства пољопривреде, шумарства и водопривреде РС – Управе за
57 ветерину у складу са дописом Етичке комисије ФВМ УБ који је достављен
58 Комисији за процену подобности кандидата и тема за израду докторских
59 дисертација и специјалистичких радова одржаној дана _____

1 **XI ПРЕДЛОГ:**

2
3 **На основу укупне оцене дисертације, комисија предлаже (одабрати једну од**
4 **три понуђених могућности):**

- 5
6 - да се докторска дисертација прихвати а кандидату одобри одбрана
7 - да се докторска дисертација врати кандидату на дораду
8 - да се докторска дисертација одбије
9

10
11
12
13
14
15
16
17 **ДАТУМ**

ПОТПИСИ ЧЛАНОВА КОМИСИЈЕ

18
19 28. 7. 2026. године

20
21 Председник комисије
22 Др Дарко Маринковић, редовни професор
23 Универзитет у Београду
24 Факултет ветеринарске медицине
25

26
27
28
29 Др Тијана Лујајић Божиновски, вандредни професор
30 Универзитет у Београду
31 Факултет ветеринарске медицине
32

33
34
35
36 Др Наташа Радуловић, научни саветник
37 Универзитет у Београду
38 Институт за биолошка истраживања „Синиша Станковић“