

Факултет Машински

УНИВЕРЗИТЕТ У БЕОГРАДУ

Веће научних области техничких наука
(Назив стручног већа коме се захтев упућује, сагласно
члану 6. и чл. 7 став 1. овог правилника)

1452/4
(Број захтева)
23.01.2011. године
(Датум)

ЗАХТЕВ

за давање сагласности на реферат о урађеној докторској дисертацији

Молимо да, сходно члану 46. ст. 5 тач. 4. Статута Универзитета у Београду („Гласник Универзитета“, број 131/06), дате сагласност на реферат о урађеној докторској дисертацији кандидата:

ДУШАНА (СРЕТЕН) КОЈИЋА

(име, име једног од родитеља и презиме)

КАНДИДАТ **ДУШАН (СРЕТЕН) КОЈИЋ**

(име, име једног од родитеља и презиме)

Пријавио је докторску дисертацију под називом:

КАРАКТЕРИЗАЦИЈА СТРУКТУРАЛНИХ, МЕХАНИЧКИХ, ЕЛЕКТРИЧНИХ И МАГНЕТНИХ ОСОБИНА КОЖЕ ПОМОЋУ ОПТИЧКОГ И НАНОПРОБЕ МИКРОСКОПА

Универзитет је дана 29.10.2010. год. својим актом под бр 612-3756-2 дао сагласност на предлог теме докторске дисертације која је гласила:

КАРАКТЕРИЗАЦИЈА СТРУКТУРАЛНИХ, МЕХАНИЧКИХ, ЕЛЕКТРИЧНИХ И МАГНЕТНИХ ОСОБИНА КОЖЕ ПОМОЋУ ОПТИЧКОГ И НАНОПРОБЕ МИКРОСКОПА

Комисија за оцену и одбрану докторске дисертације кандидата: **ДУШАНА (СРЕТЕН) КОЈИЋА**

(име, име једног од родитеља и презиме)

Образована је на седници одржаној 02.12.2010. године, одлуком факултета под бр. 1452/2, у саставу:

Име и презиме члана комисије	звање	научна област	установа у којој је запослен
1. <u>Др Ђуро Коруга</u>	Редовни професор	Биомедицинско инжењерс.	Машински факултет Београд
2. <u>Др Јована Симић-Крстић</u>	Научни саветник	Биомедицинско инжењерс	Машински факултет Београд
3. <u>др Драган Кандић</u>	Редовни професор	Електротехника	Машински факултет Београд
4. <u>Др Лидија Матија</u>	Виши научни сарадник	Биомедицинско инжењерс.	Иновациони центар, Машински факултет Београд
5. <u>Др Дејан Опрић</u>	Доцент	Медицина	Медицински факултет Београд

Наставно-научно веће факултета прихватило је извештај Комисије за оцену и одбрану докторске дисертације на седници одржаној дана 23.12.2010. године.

ДЕКАН
МАШИНСКОГ ФАКУЛТЕТА

Проф.др Милорад Милованчевић

- Прилог: 1. Извештај комисије са предлогом.
2. Акт Наставно-научног већа факултета о усвајању извештаја.
3. Примедбе дате у току стављања извештаја на увид јавности, уколико је таквих примедби било.

УНИВЕРЗИТЕТ У БЕОГРАДУ
- МАШИНСКИ ФАКУЛТЕТ –
Број: 1452/4
Датум: 24.12.2010.
Београд, Краљице Марије 16

На основу чл. 128. Закона о високом образовању и извештаја Комисије у саставу: проф.др Ђуро Коруга, ментор, др Јована Симић-Крстић, научни саветник, проф.др Драган Кандић, др Лидија Матија, виши научни сарадник, Иновациони центар Машинског факултета Београд, доц.др Дејан Опрић, Медицински факултет Београд о оцени докторске дисертације „Карактеризација структуралних, механичких, електричних и магнетних особина коже помоћу оптичког и нанопробе микроскопа“ докторанта Душана Којића, дипл.инж.маш., Наставно-научно веће Машинског факултета на седници одржаној 23.12.2010. године, донело је следећу

ОДЛУКУ

Усваја се извештај за оцену и одбрану докторске дисертације **„КАРАКТЕРИЗАЦИЈА СТРУКТУРАЛНИХ, МЕХАНИЧКИХ, ЕЛЕКТРИЧНИХ И МАГНЕТНИХ ОСОБИНА КОЖЕ ПОМОЋУ ОПТИЧКОГ И НАНОПРОБЕ МИКРОСКОПА“** докторанта **ДУШАНА КОЈИЋА**, дипл.инж.маш.

Одобрава се одбрана докторске дисертације, пошто је докторска дисертација са извештајем Комисије за оцену и одбрану била стављена на увид јавности у трајању од 30 дана, па како је после свих разматрања на ННВ М.Ф. на крају извештај Комисије коначно усвојен, доставља се Већу научних области техничких наука Универзитета у Београду да да сагласност на извештај о урађеној докторској дисертацији.

Одлуку доставити: Већу научних области техничких наука Универзитета у Београду, докторанту, ментору и архиви факултета.

ДЕКАН
МАШИНСКОГ ФАКУЛТЕТА

Проф.др Милорад Милованчевић

**НАУЧНО НАСТАВНОМ ВЕЋУ
МАШИНСКОГ ФАКУЛТЕТА
УНИВЕРЗИТЕТА У БЕОГРАДУ**

Одлуком Научно-наставног већа Машинског факултета у Београду, од 02.12.2010. бр. 1452/2, именована је комисија за преглед и оцену докторске дисертације Душана Којића, студента докторских студија, под називом **«Карактеризација структуралних, механичких, електричних и магнетних особина коже помоћу оптичког и нанопроб микроскопа»** у саставу: Проф. др Ђуро Коруга, Др Јована Симић-Крстић, научни саветник, проф. др Драган Кандић, др Лидија Матија, виши научни сарадник-Иновациони центар Машинског факултета Београд и доц. др. Дејан Опрић, Медицински факултет Београд, те сходно томе подносимо следећи

ИЗВЕШТАЈ

Докторска дисертација Душана Којића, студента докторских студија на Машинском факултету у Београду, Модул за Биомедицинско инжењерство, под називом **«Карактеризација структуралних, механичких, електричних и магнетних особина коже помоћу оптичког и нанопроб микроскопа»** написана је на укупно 182 стране куцаног текста, подељеног у девет поглавља: *Увод, Уочавање проблема и циљеви истраживања, Материјал, Методе, Резултати, Дискусија, Закључак, Прилози и Литература*, а крају рада дата је кратка *биографија кандидата*. Дисертација садржи 7 табела, 76 слика и 122 референце.

У *Уводу* је дат значај истраживања биофизичких стања коже, као и приступ постојећих клиничких метода и техника. Постојеће методе дијагностиковања биофизичких стања коже приказане су на примеру седам техника: електронска микроскопија, нуклеарна магнетна резонанца, мултифотонска томографија коже, конфокална раманска микроспектроскопија, капацитивна микроскопија, инфрацрвена микроспектроскопија, класификација бенигних и малигних лезија употребом обраде дигиталне слике и неуронских мрежа.

У одељку *Уочавање проблема и циљеви истраживања* кандидат наводи уочене проблеме око досадашње примене наведених метода и техника датих у претходном поглављу. Постојећа медицинска дијагностичка технологија туморских обољења је успешно одговорила на изазове који су у прошлости захтевала оваква истраживања (користили су је искусни лекари), али је

истовремено указала и на потенцијалне ризике за даљу успешну примену у околностима када савремене стратегије за смањење раста заступљености туморских обољења тежиште система здравствене заштите постављају на превенцију (користе је лекари са мањим искуством) која захтева обраду великог броја узорака у периодичним краћим временским интервалима, што су услови на које стандардна дијагностичка клиничка пракса није прилагођена. Кандидат уочава да је дијагностика туморских обољења сложена област која је оптерећена немогућношћу доношења тачних (задовољавајућих) дијагностичких процена, јер код туморских лезија осим бенигних и малигних постоје и атипичне лезије које онемогућавају остваривање задовољавајућих дијагностичких резултата. Атипичне лезије не испољавају карактеристике бенигних нити малигних ткива, али имају потенцијалну могућност да поприме особине малигних ткива. Критичан момент представља процена ризика развоја малигног ткива из атипичне лезије, што до сада није решено на задовољавајући начин. Нове методе клиничке праксе, попут епидуминесцентне микроскопије и дермоскопије могу да дају одговоре на неке наведене проблеме, па представљају потребне али не и довољне услове за коначно решење. Због тога је потребно изнаћи ефикаснија решења која би унапредила квалитет и брзину рада дијагностичких служби да би се могло одговорити на изазове превентивних стратегија, чији је саставни део брза и поуздана дијагностика великог броја пацијената. Основни циљ истраживања, које је спроведено у овој дисертацији, јесте могућност примене технике микроскопије атомских сила (МАС) и опто-магнетне конволуционе спектроскопије (ОМКС) у подизању ефикасности дијагностике биофизичких стања коже (кожних обољења), односно увођења технике ОМКС као методе ране дијагностике у процени биофизичког стања коже, као и степена ризика појаве туморских обољења коже.

У поглављу **Материјал** кандидат са више аспеката анализира кожу на основу података из литературе. У изучавању структуре коже кандидат полази од процеса епително-мезехнимских реакција ектодерма и мезодерма, јер проучавање развојних путева и епително-мезенхимских интеракција у кожи доводи до сазнања о међузависностима и физиолошким условљеностима. У својим истраживањима кандидат помоћу ОМКС и других метода анализира 375 хистолошких препарата коже припремљених на Медицинском факултету у Београду, као и 32 испитаника (добровољаца) *in vivo* у лабораторији за биомедицинско инжењерство на Машинском факултету у Београду.

У поглављу **Методе** кандидат користи седам различитих метода за испитивање биофизичких својстава коже: хистопатологију, скенирајућу електронску микроскопију (СЕМ), инфрацрвена микроспектроскопија (ИЦМС, FT-IR), микроскопија атомских сила (МАС), микроскопију магнетних сила (ММС), оптомагнетну конволуциону спектроскопију (ОМКС) за испитивање узорака *in vitro*, односно биоимпедансу и ОМКС за карактеризацију коже испитаника *in vivo*. Хистопатологију кандидат користи као референтну методу, а методу FT-IR, у домену таласних дужина 2 – 16 μm , која омогућава истовремено добијање слике и спектра узорка, по први пут се користи у карактеризацији коже. У раду су кратко

представљене наведене методе, уз навођење референци које служе као додатан извор података.

Поглавље *Резултати* организовано је као преглед остварених резултата по свакој од метода. Систематизација прегледа организована је на три начина: табеларан приказ, фотографски приказ и приказ спектара. Узорци су сврстани у 4 класе: здраво ткиво, болести коже, бенигни тумори и малигни тумори.

Хистопатолошка испитивања су спроведена на Институту за патологију Медицинског Факултета у Београду, на комплетном узорку који се састојао од 375 микроскопских плочица на којима су распоређена: 2 пресека кожног ткива (1 случај), 3 пресека (258 случајева), 4 пресека (112 случајева), 5 пресека (2 случаја), 6 пресека (1 случај) што је чинило укупно 1240 пресека ткива (биопсијског материјала). Дат је најпре табеларан приказ узорака ткива, са хистопатолошким дијагнозама, уз илустрацију (фотографским приказом 7 случајева) снимцима пресека обрађених имунохистохемијским агенсима и одговарајућим коментарима за сваку од класа ткива.

Снимања скенирајућом електронском микроскопијом су спроведена на по три узорка из сваке од 4 класа ткива. Микроскопија атомских сила је спроведена на по три узорка из сваке од иницијалне 4 класе ткива. Репрезентативни снимци топографије и магнетних особина указују на специфичности магнетних особина сваке од класа. Резултати методе инфрацрвене микроспектроскопије (дати за по један узорак из сваке класе ткива) садрже фотографски приказ узорка уз ознаку регије на којој је спроведена спектрална анализа док су упоредно приказани и одговарајући спектри класа ткива који илуструју специфичност методе и доказују разлику електромагнетних особина различитих класа ткива.

Оптомагнетна конволуциона спектроскопија (ОМКС) је спроведена на комплетном узорку. Софтверско решење, базирано на алгоритму методе ОМКС и реализовано у пакету *Octave*, омогућава брз приступ прикупљеним подацима, њихову аутоматизовану обраду уз формирање резултантних дијаграма.

Испитивања биоимпедансе коже је спроведено *in vivo* на узорку од 32 добровољаца различите старосне доби, од 20 до 60 година. Дат је табеларан приказ мерених вредности уз прорачун и дијаграм упоредних резултата и класификација стања коже на основу електричних особина.

У поглављу *Дискусија* кандидат прво даје осврт на избор коришћених метода након чега приступа међуповезивању тумачења резултата проверавајући базу идеју корелативне микроскопије. Поређењем резултата добијених методама СЕМ и МАС кандидат проверава еквивалентност резултата стандардне методе (СЕМ) и новоуведене методе (МАС), истичући да су предности МАС повишена тачност и квантитативна обрада резултата мерења, који унапређују увид у морфолошко-структуралне особине добијене применом МАС. Резултате FT-IR испитивања кандидат пореди са резултатима ОМКС повезујући специфичност ОМКС дијаграмима са селективношћу базне методе FT-IR и датим дијаграмима. На крају, кандидат резултате мерења биоимпедансе и ММС обједињује у

тумачењу електромагнетог понашања коже које је интегрално приказано и методама ОМКС и FT-IR. Користећи резултате мерења пацијената који су учествовали у *in vivo* експериментима показује се веза између старосне доби, ОМКС дијаграма и мерења биоимпедансе, као параметрима за процену механичких особина коже и тумачењу њихове међузависности (хидратација, хидро-липидна матрица у епидерму и дерму, утицаји на виско-еластично понашање коже). На крају у дисертацији се указује да мерења МАС, ММС и ОМКС повезују структуралне, механичке и електромагнетне особине коже.

Кандидат у поглављу **Закључци** износи главне резултате до којих је дошао у току истраживања према којима су: (1) све одабране методе компатибилне приступу корелативне микроскопије, (2) резултати МАС и ОМКС су верификовани резултатима базичних метода, (3) МАС и ОМКС чине заокружен систем мерења чиме се задовољавају потребни и довољни услови за њихову даљу самосталну примену у истраживањима, (4) примена МАС и ОМКС у карактеризацији коже је оправдала очекивања у погледу специфичности и сензитивности указивања на различита стања коже, и (5) метода ОМКС може бити примењена у раној дијагностици туморских обољења коже што је статистички показано, (6) примењена хардверско-софтверска решења су одговарајућа принципу методе ОМКС и биће носилац даљих техничких унапређења како би се квалитет резултата подигао на ниво који може одговорати примени у клиничким испитивањима и потенцијално у редовној дијагностичкој пракси.

Кандидат, експлицитно наводи сазнања и резултате до којих је дошао у докторској дисертацији, повезујући их са постављеним циљевима истраживања и очекиваним резултатима које је дао на почетку рада, а која се односе на могућност примене технике микроскопије атомских сила (МАС) и опто-магнетне конволуционе спектроскопије (ОМКС) у подизању ефикасности дијагностике биофизичких стања коже (кожних обољења), односно увођења технике ОМКС као методе ране дијагностике у процени биофизичког и медицинског стања коже, као и степена ризика појаве туморских обољења коже. У завршном делу овог одељка кандидат наводи оригиналне резултате до којих је дошао по питању хардверско-софтверских решења за брзу аквизицију и обраду великог броја података добијених ОМКС, као и научне доприносе у увођењу и примени опто-магнетизма у *in vivo* и *in vitro* биомедицинској дијагностици.

ОСТВАРЕНИ НАУЧНИ ДОПРИНОСИ

Докторска дисертација садржи оригиналну идеју, исказану и доказану у примени опто-магнетизма у брзој дијагностици најразличитијих стања коже (здрава/болесна). Истраживањем на узорку од 375 пацијената (односно 1270 пресека ткива коже) кандидат је:

1. Увео две нове методе (микроскопије магнетних сила и опто-магнетне конволуционе спектроскопије) у област биофизичке дијагностике стања коже, за које је, поређењем са резултатима стандардних метода, показано да чине систем мерења који поседује потребне и довољне услове за даљу примену у истраживачкој и дијагностичкој пракси.

2. Разvio и применио нови алгоритам за дијагностику биофизичког стања коже на бази опто-магнетне конволуционе спектроскопије, нове софверске методе обраде слике и додатне класификације узорака на основу статистичких параметара. Нови алгоритам даје могућност разврставања ткива на 4 категорије: здраво ткиво, болесно ткиво (које карактерише широк спектар обољења коже), бенигни тумор и малигни тумор (меланом).

3. По први пут је спроведено систематско испитивање магнетних особина коже опто-магнетном микроскопијом (разликом вредности електричне и магнетне силе код валентних електрона ткива) и показана њена валидност у препознавању биофизичких стања коже.

4. Унапређен је постојећи приступ мултидисциплинарним истраживањима коже увођењем корелативне микроскопије, јер се на бази структуралних, магнетних и оптичких особина, могу дати задовољавајући брзи одговори на значајна питања биомедицинске дијагностике коже. Принципи корелативне микроскопије примењени у тумачењу резултата дају један од значајних доприноса примене науке у области дијагностике коже.

Резултати примене метода опто-магнетне конволуционе спектроскопије и микроскопије магнетних сила објављени су у следећа 4 рада са SCI листе:

1. Jovanova-Nešić K, Koruga Đ, Kojić D, Kostić V, Rakić Lj, Shoenfeld Y, Choroid Plexus Connexin 43 Expression and Gap Junction Flexibility Are Associated with Clinical Features of Acute EAE, Contemporary Challenges in Autoimmunity: *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 1173: 75–82 (2009). doi: 10.1111/j.1749-6632.2009.04658.x. IF: 2.670.

2. Papić-Obradović M, Kojić D, Matija LA, Opto-Magnetic Method for Epstein — Barr Virus and Cytomegalovirus Detection in Blood Plasma Samples, *Acta Physica Polonica A*, 117(5): 781-784. IF: 0.433.

3. Koruga Đ, Miljković S, Ribar S, Matija L, Kojić D, Water Hydrogen Bonds Study by Opto-Magnetic Fingerprint Technique, 11 *Acta Physica Polonica A*, 7(5): 777-781. IF: 0.433.

4. Stamenković D, Kojić D, Matija L, Miljković Z, Babić B, Physical properties of contact lenses characterized by scanning probe microscopy and optomagnetic fingerprint, *Int J Mod Phy B*, 24(6,7): 825-834, IF: 0.408.

ЗАКЉУЧАК И ПРЕДЛОГ

У оквиру докторске дисертације под називом «**Карактеризација структуралних, механичких, електричних и магнетних особина коже помоћу оптичког и нанопроб микроскопа**» кандидата Душана Којића уведене су нове методе и технике брзе квалитативне дијагностике биофизичких стања коже којима се, на бази уведених хардверско-софтверских решења, унапређује ефикасност дијагностичке праксе биофизичких особина коже (здрави ткиво, ткиво широког спектра обољења коже и туморског бенигног/ малигног).

Резултати овог рада представљају оригиналан научни допринос који се састоји у унапређењу ефикасности биомедицинске дијагностике кроз поједностављење постојећих метода припреме узорака, убрзање аквизиције података и обраде и тумачења резултата мерења.

Резултате својих истраживања из области метода и техника које примењује у овим истраживањима, АФМ и ОМКС, кандидат је публикувао у 4 рада у међународним часописима са импакт фактором.

На основу прегледа докторске дисертације Душана Којића, студента докторских студија, Машинског факултета Универзитета у Београду под називом **«Карактеризација структуралних, механичких, електричних и магнетних особина коже помоћу оптичког и нанопроб микроскопа »** комисија за оцену и одбрану са задовољством констатује да је кандидат Душан Којић, дип.маш.инж. успешно завршио докторску дисертацију и предлаже Научно-наставном већу Машинског факултета у Београду да овај Извештај прихвати и у складу са законском процедуром закаже јавну одбрану пред комисијом у истом саставу.

КОМИСИЈА:

Проф. др Ђуро Коруга, ментор

Др Јована Симић-Крстић, научни саветник

Проф. др Драган Кандић

Др Лидија Матија, виши научни сарадник
Иновациони Центар, Машински факултет Београд

Доц. др Дејан Опрић
Медицински факултет Београд

Београд, 14.12.2010.