

Образац 3.

Факултет ТЕХНОЛОШКО-
МЕТАЛУРШКИ

УНИВЕРЗИТЕТ У БЕОГРАДУ

2026 - 35/196

Веће научних области техничких наука

(Број захтева)

(Назив већа научне области коме се захтев
упућује)

11. 6. 2026.

(Датум)

ЗАХТЕВ

за давање сагласности на одлуку о прихватању теме докторске дисертације
и о одређивању ментора

Молимо да, сходно чл. 48 ст. 5 тач. 3) Статута Универзитета у Београду („Гласник Универзитета“ бр. 201/2018, 207/2019, 213/2020, 214/2020, 217/2020, 230/21, 232/22, 233/22 и 236/22), дате сагласност на одлуку о прихватању теме докторске дисертације:

Биомиметички приступ у фармакокинетичком профилисању одабраних биљних екстраката

(пун назив предложене теме докторске дисертације)

НАУЧНА ОБЛАСТ Технолошко инжењерство

ПОДАЦИ О КАНДИДАТУ:

1. Име, име једног од родитеља и презиме кандидата:

Владимир (Радован) Влатковић

2. Претходно образовање (назив и седиште факултета, студијски програм):

Универзитет у Београду,

Технолошко-металуршки факултет, Биохемијско инжењерство и биотехнологија, мастер инжењер технологије

3. Година завршетка претходног нивоа студија: 2023.

4. Година уписа на докторске студије: 2023.
-

5. Назив студијског програма докторских студија:

Биохемијско инжењерство и биотехнологија

6. Датум подношења пријаве теме докторске дисертације:

7. 5. 2026.

ПОДАЦИ О МЕНТОРУ:

за кандидата **Владимир Влатковић**

Име и презиме ментора: **др Александра Ђукић Вуковић**

Звање: ванредни професор Универзитета у Београду, Технолошко-металуршки факултет

Списак радова који квалификују ментора за вођење докторске дисертације:

1. Bogdanović, M., Žugić, A., Tadić, V., Krgović, N., Mladenović, D., & **Djukić-Vuković, A.** (2025). Fermentation of Common Nettle Extracts by *Ligilactobacillus salivarius*: New Avenue for the Development of Added-Value Bioactive Products. *Foods*, 14(22), 3905.; IF(5,1) ISSN: 2304-8158 ; doi: doi.org/10.3390/foods14223905
2. Atasoy, M., Álvarez Ordóñez, A., Cenian, A., **Djukić-Vuković, A.**, Lund, P. A., Ozogul, F., ... & De Biase, D. (2024). Exploitation of microbial activities at low pH to enhance planetary health. *FEMS Microbiology Reviews*, 48(1), IF(12,3);ISSN: 0168-6445; doi.org/10.1093/femsre/fuad062
3. Bogdanović, M., Mladenović, D., Mojović, L., Djuriš, J., & **Djukić-Vuković, A.** (2024). Intraoral administration of probiotics and postbiotics: An overview of microorganisms and formulation strategies. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 60, e23272. ; IF (0,9) ; ISSN: 2175-9790; doi.org/10.1590/s2175-97902024e23272
4. Grbić, J., Davidović, S., Bogdanović, M., Miljković, M., Petrović, P., Mijin, D., & **Djukić-Vuković, A.** (2026). Unlocking the Potential of Natural Deep Eutectic Solvents for the Valorization of Different Biological Materials. *Molecules*, 31(5), 835. ; IF (4,6) ; ISSN: 1420-3049 ; doi.org/10.3390/molecules31050835
5. **Djukić-Vuković, A.**, Meglič, S. H., Flisar, K., Mojović, L., & Miklavčič, D. (2021). Pulsed electric field treatment of *Lactobacillus rhamnosus* and *Lactobacillus paracasei*, bacteria with probiotic potential. *Lwt*, 152, 112304. ; IF (6,056); ISSN: 0023-6438; doi.org/10.1016/j.lwt.2021.112304

ДЕКАНКА ФАКУЛТЕТА

Проф. др Мирјана Кијевчанин

ПОДАЦИ О МЕНТОРУ 2:

за кандидата **Владимир Влатковић**

Име и презиме ментора: **др Дарија Јовчић (рођена Обрадовић)**

Звање: виши научни сарадник Универзитета у Београду, Институт за физику, Институт од националног значаја за Републику Србију.

Списак радова који квалификују ментора за вођење докторске дисертације:

1. Starek, M., Dąbrowska, M., Lazović, S., Vlatkovic, V., & **Obradović, D.** (2025). Thin layer chromatography for evaluating biomimetic properties of structurally related compounds. *Microchemical Journal, Devoted to the Application of Microtechniques in All Branches of Science*, 216, 114824. (IF=5.1) (ISSN: 0026-265X) (<https://doi.org/10.1016/j.microc.2025.114824>)
2. Komsta, Ł., Vlatković, V., Lazović, S., Wicha-Komsta, K., Dąbrowska, M., Starek, M., Bojanić, N., & **Obradović, D.** (2025). Novel computational modeling of trimodal chromatographic retention using Box-Cox and multivariate analysis. *Journal of Chromatography A*, 1764, 466505. (IF=4.0) (ISSN: 0021-9673) (<https://doi.org/10.1016/j.chroma.2025.466505>)
3. **Obradović, D.**, Antonova, A., Vlatković, V., Mladenović, M., Stavrianidi, A., Cvetković, D., & Lazović, S. (2026). Biomimetic insights into the retention profile of agomelatine analogues through an experimental design-chemometric approach. *Microchemical Journal, Devoted to the Application of Microtechniques in All Branches of Science*, 118100. (IF=5.1) (ISSN: 0026-265X) (<https://doi.org/10.1016/j.microc.2026.118100>)
4. Krstić, M., Teslić, N., Bošković, P., **Obradović, D.**, Zeković, Z., Milić, A., & Pavlić, B. (2023). Isolation of garlic bioactives by pressurized liquid and subcritical water extraction. *Molecules*, 28(1), 369. (IF=4.6) (ISSN: 1420-3049) (<https://doi.org/10.3390/molecules28010369>)
5. **Obradović, D.**, Komsta, Ł., Petrović, V. M., Stojković, I., & Lazović, S. (2023). An alternative biomimetic tool – Dual hydrophilic/reversed-phase interaction mode. *Microchemical Journal, Devoted to the Application of Microtechniques in All Branches of Science*, 193, 108967. (IF=5.1) (ISSN: 0026-265X) (<https://doi.org/10.1016/j.microc.2023.108967>)

ДЕКАНКА ФАКУЛТЕТА

Проф. др Мирјана Кијевчанин

Обавештавамо вас да је Наставно-научно веће

(назив надлежног тела факултета)

на седници одржаној 11. 6. 2026. године размотрило предложену тему и закључило да је

тема подобна за израду докторске дисертације јер садржи оригиналну идеју и да је од значаја за развој науке, примену њених резултата, односно развој научне мисли уопште.

- Прилог
1. Одлука Наставно-научног већа о прихватању теме и одређивању ментора
 2. Извештај Комисије о оцени научне заснованости теме докторске дисертације

Напомена: Факултет доставља Универзитету захтев са прилозима у електронској форми и у једном писаном примерку за архиву Универзитета

ДП

На основу чл. 40. став 3. Закона о високом образовању, чл. 112. став 3. Статута Универзитета у Београду, чл. 88. став 3. Статута ТМФ-а и чл. 33. Правилника о докторским студијама ТМФ-а на седници Наставно-научног већа Технолошко-металуршког факултета од 11. 6. 2026. године, донета је

О Д Л У К А

о прихватању Извештаја Комисије за оцену научне заснованости теме докторске дисертације и одређивању ментора

Прихвата се Извештај Комисије о научној заснованости теме за израду докторске дисертације кандидата **Владимира Влатковића**, број индекса 2023/4005, под називом: **„Биомиметички приступ у фармакокинетичком профилисању одабраних биљних екстраката”**.

Одлуку о давању сагласности на предлог теме докторске дисертације доноси Универзитет у Београду.

За менторе се одређују др Александра Ђукић Вуковић, ванредни професор Универзитета у Београду, Технолошко-металуршки факултет и др Дарија Јовчић, виши научни сарадник Универзитета у Београду, Институт за физику, Институт од националног значаја за Републику Србију.

Одлуку доставити: Универзитету у Београду, кандидату, менторима, Служби за наставно студентске послове и архиви Факултета.

Д Е К А Н К А

Проф. др Мирјана Кијевчанин

НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ

Предмет: Извештај о оцени научне заснованости теме докторске дисертације кандидата Владимира Влатковића, мастер инжењера технологије

Одлуком бр. 2026-35/162 од 7. маја 2026. године, именовани смо за чланове Комисије за оцену научне заснованости теме докторске дисертације кандидата Владимира Влатковића број индекса 2023/4005, под називом „Биомиметички приступ у фармакокинетичком профилисању одабраних биљних екстраката“.

На основу материјала приложеног уз пријаву теме кандидата, Комисија подноси следећи

ИЗВЕШТАЈ

1. Подаци о кандидату

1.1. Биографски подаци

Владимир Р. Влатковић, маст. инж. технол. рођен је 14. септембра 1998. у Београду. Основну школу „Влада Аксентијевић“ завршио је у Београду 2013. године са одличним успехом. Средњу медицинску школу на Звездари завршио је у Београду 2017. године са одличним успехом. Школске 2017/2018. уписао је Биолошки факултет, Универзитета у Београду, модул Биологија. Основне академске студије завршио је у јулу 2022. године са просечном оценом током студирања 8,74 (осам и 74/100).

Мастер академске студије уписао је школске 2022/2023. године на Технолошко-металуршком факултету, Универзитета у Београду, студијски програм Биохемијско инжењерство и биотехнологија, модул Прехрамбена технологија. Мастер рад са оценом 10 одбранио је у септембру 2023. године под менторством проф. др Александре Ђукић Вуковић на тему „Утицај оксидативног стреса индукованог нетермалном плазмом на карактеристике соја *Lacticaseibacillus paracasei* NRRLB-4564“ и завршио мастер студије са просечном оценом 9,50 (девет и 50/100).

По завршетку мастер студија, уписао је докторске академске студије на студијском програму Биохемијско инжењерство и биотехнологија под менторством др Александре Ђукић Вуковић, ванредног професора Технолошко-металуршког факултета. Од фебруара 2024. године је запослен као истраживач приправник на Институту за физику у Београду, Институту од националног значаја за Републику Србију, где обавља научноистраживачки рад у склопу доктората под менторством др Дарије Јовчић, вишег научног сарадника Института за физику у Београду, Института од националног значаја за Републику Србију. Као истраживач приправник, учествовао је у извођењу пракси за студенте основних и мастер академских студија у оквиру Лабораторије за биомиметику, Института за физику у Београду, Института од националног значаја за Републику Србију.

1.2. Стечено научноистраживачко искуство

Владимир Влатковић је школске 2023/2024. године уписао докторске академске студије на Технолошко-металуршком факултету, Универзитета у Београду, студијски програм Биохемијско инжењерство и биотехнологија. Положио је све испите предвиђене планом и програмом докторских студија са просечном оценом 9,50 (девет и 50/100). Завршни испит је одбранио са оценом 10.

Редни број	Назив предмета	Оцена	ЕСПБ
1.	Одабрана поглавља нумеричке анализе	7	6
2.	Одабрана поглавља биохемије – витамини	10	6
3.	Индустријска микробиологија	10	6
4.	Биохемијска кинетика	10	6
5.	Хемијска кинетика	8	6
6.	Хеометрија	10	5
7.	Хемија физиолошки активних једињења	10	5
8.	Биоактивне материје у козметичким производима	10	5
9.	Зелена хемија	10	5
10.	Докторска дисертација – научноистраживачки рад 1	/	5
11.	Докторска дисертација – научноистраживачки рад 2	/	5
12.	Докторска дисертација – научноистраживачки рад 3	/	24
13.	Израда докторске дисертације 1	/	6
14.	Завршни испит	10	30
Просечна оцена/Збир бодова		9,50	120

У досадашњем научноистраживачком раду кандидат је учествовао у реализацији више научних и стручних активности, међу којима се издвајају:

Главни истраживач на интерном *SEED* пројекту за младе истраживаче Института за физику у Београду под називом „Профилисање биљних екстраката са инсулин-миметичким особинама“ (10. мај 2024 – 9. септембар 2024). Ментор на пројекту била је др Дарија Јовчић.

Учесник на пројекту у оквиру програма „Доказ концепта“ Фонда за науку Републике Србије под називом „*Service for accelerated and improved drug development for innovative therapy of diabetes mellitus using biomimetic chromatography and artificial intelligence (DIAMICA)*“ (1. јун 2024 – 1. јун 2025). Руководилац пројекта била је др Дарија Јовчић.

Учесник у *COST* акцији CA23156 „*European Network for Sigma-1 Receptor as a Therapeutic Opportunity (SIGMA-1EUROPE)*“, у оквиру међувладиног програма европске сарадње у области науке и технологије *COST* (25.10.2024 – 24.10.2028).

Учесник прве „*Sigma-1 Europe*“ обуке у оквиру *COST* акције CA23156 под називом „*Modern drug discovery approaches for sigma-1 receptor (S1R) modulators*“ (30. март 2026 – 2. април 2026), одржане на Универзитету у Павији, у организацији Факултета за фармацију и Факултета за биологију и биотехнологију.

Члан Друштва биофизичара Србије од фебруара 2026. године.

У досадашњем научноистраживачком раду кандидат је објавио један рад у врхунском међународном часопису категорије M21a, два рада у истакнутим међународним часописима категорије M21, десет саопштења са међународних скупова штампаних у изводу категорије M34, један рад у водећем часопису националног значаја категорије M51 и једно саопштење са скупа националног значаја штампано у целини категорије M63.

Списак објављених научних и стручних радова

Радови објављени у часописима међународног значаја (M20)

Рад у врхунском међународном часопису (M21a):

1. Starek, M., Dąbrowska, M., Lazović, S., **Vlatković, V.**, Obradović, D. (2025). Thin layer chromatography for evaluating biomimetic properties of structurally related compounds. *Microchemical Journal, Devoted to the Application of Microtechniques in All Branches of Science*, 216, 114824. (IF=5,1) (ISSN: 0026-265X) (<https://doi.org/10.1016/j.microc.2025.114824>)

Рад у истакнутом међународном часопису (M21):

2. Obradović, D., Antonova, A., **Vlatković, V.**, Mladenović, M., Stavrianidi, A., Cvetković, D., Lazović, S. (2026). Biomimetic insights into the retention profile of agomelatine analogues through an experimental design-chemometric approach. *Microchemical Journal, Devoted to the Application of Microtechniques in All Branches of Science*, 118100. (IF=5,1) (ISSN: 0026-265X) (<https://doi.org/10.1016/j.microc.2026.118100>)
3. Komsta, Ł., **Vlatković, V.**, Lazović, S., Wicha-Komsta, K., Dąbrowska, M., Starek, M., Bojanić, N., Obradović, D. (2025). Novel computational modeling of trimodal chromatographic retention using Box-Cox and multivariate analysis. *Journal of Chromatography A*, 1764, 466505. (IF=4,0) (ISSN: 0021-9673) (<https://doi.org/10.1016/j.chroma.2025.466505>)

Зборници међународних научних скупова (M30)

Саопштење са међународног скупа штампано у изводу (M34):

1. Matijević, M., **Vlatković, V.**, Lazović, S., Obradović, D. Modeling drug-membrane interactions: agomelatine case study. In *Book of Abstracts/First International Conference on Medical, Pharmaceutical and Cosmetic Chemistry, Household and Industrial Chemistry, Forensic and Analytical Chemistry – ChemInno 2026, Belgrade, Serbia, May 5 2026*. (p. 148). Belgrade: Institute of General and Physical Chemistry. (ISBN: 978-86-908815-2-9)
2. Starek, M., Dąbrowska, M., Lazović, S., **Vlatković, V.**, Obradović, D. Biomimetic chromatography as a method for profiling biologically active compounds. In *Book of Abstracts/ International Conference on Advances in Health, Engineering and Science (ICAHES), Antalya, Turkey, November 12-15 2025*. (p. 7).
3. Obradović, D., **Vlatković, V.**, Janković, M., Lazović, S. Biomimetic modeling of gastrointestinal characteristics of central neural compounds. In *Conference Agenda/Nature Conference - Engineered Models of Human Disease, Belgrade, Serbia, October 28-29 2025*. (<https://natureconferences.streamgo.live/models-human-disease/agenda>)
4. Rončević, M., Andrić, N., Stanić, B., **Vlatković, V.**, Lazović, S., Obradović, D. Biomimetic screening of the persistent pollutant PFOA to predict health outcomes. In *Book of Abstracts/11th Conference of Young Chemists of Serbia, Kragujevac, Serbia, October 25 2025*. (p. 32). Kragujevac: University of Kragujevac Faculty of Science. (ISBN: 978-86-7132-090-0)
5. **Vlatković, V.**, Lazović, S., Đukić-Vuković, A., Obradović, D. *In vitro* characterisation of gastrointestinal absorption of cinnamic acid. In *Book of Abstracts/11th Conference of Young Chemists of Serbia, Kragujevac, Serbia, October 25 2025*. (p. 35). Kragujevac: University of Kragujevac Faculty of Science. (ISBN: 978-86-7132-090-0)
6. Milenkovic, S., **Vlatković, V.**, Lazović, S., Obradović, D. Vildagliptin: insight into SIGMA-1 receptor profile. In *Book of Abstracts/5th European Symposium/ 1st Meeting of the European Network for Sigma1 Receptor as a Therapeutic Opportunity (SIGMA-1EUROPE - CA23156) - Physiopathology of Sigma-1 Receptors, Granada, Spain, June 25-27 2025*. (p. 63). Granada: University of Granada Faculty of Medicine. (https://sigma1europe.eu/wpcontent/uploads/2025/06/Abstractbook_Sigma1Europe_meeting_Granada.pdf)
7. Obradović, D., **Vlatković, V.**, Bojanić, N., Komsta, L., Janković, M., Lazović, S., Bojanić, V. Mixed-mode chromatography for the investigation of selected compounds with antidiabetic properties. In *Congress Program/The 38th BALKAN MEDICAL WEEK organized by the Romanian National Section of the Balkan Medical Union, Bucharest, Romania, June 5-6 2025*. (p. 10). Bucharest: Romanian Academy. (<https://umbalk.org/wp-content/uploads/2025/06/PROGRAM-CONGRES-pentru-website-3.pdf>)
8. **Vlatković, V.**, Bojanić, N., Lazović, S., Savić, J., Bojanić, V., Obradović, D. Molecular docking analysis of the selected phenolic compounds with potential DPP-4 activity. In *Congress Program/The 38th BALKAN MEDICAL WEEK organized by the Romanian National Section of the Balkan Medical Union, Bucharest, Romania, June 5-6 2025*. (p. 10). Bucharest: Romanian Academy. (<https://umbalk.org/wp-content/uploads/2025/06/PROGRAM-CONGRES-pentru-website-3.pdf>)
9. **Vlatković, V.**, Mitrović, T., Lazović, S., Obradović, D. Assessment of the health and ecotoxicological effects of phenolic compounds with insulin mimetic properties. In *Book of Abstracts/DISC2024 – 4th International Student Conference, Novi Sad, Serbia, December 5-6 2024*.

- (p. 114). Novi Sad: University of Novi Sad Faculty of Technical Sciences. (ISBN: 978-86-6022-715-9)
10. Obradović, D., **Vlatković, V.**, Milićević, T., Janković, M., Lazović, S. Lipophilicity assessment using the biomimetic immobilized artificial membrane chromatography. In *Book of Abstracts/10th Conference of Young Chemists of Serbia, Belgrade, Serbia, October 26 2024*. (p. 51). Belgrade: University of Belgrade Faculty of Chemistry. (ISBN: 978-86-7132-087-0)

Радови у часописима националног значаја (M50)

Рад у водећем часопису националног значаја (M51):

1. Krmar, J., Svrkota, B., Obradović, D., **Vlatković, V.**, Lazović, S., Otašević, B. (2024). Leveraging the power of supercritical fluid chromatography for eco-conscious solutions in pharmaceutical analysis. *Arhiv za farmaciju*, 74(2), 133-159. (ISSN: 0004-1963) (<https://doi.org/10.5937/arhfarm74-49565>)

Издавања на скуповима националног значаја (M60)

Саопштење са скупа националног значаја штампано у целини (M63):

1. **Vlatković, V.**, Lazović, S., Milićević, T., Obradović, D. (2025). Procena faktora biokoncentracije izabranih fenolnih jedinjenja primenom imobilizovane veštačke membrane. In *Proceedings/12. memorijalni naučni skup iz zaštite životne sredine "Docent dr Milena Dalmacija" zajedno sa 2. prolećnom školom unapređenih tretmana otpadnih voda - SmartWaterTwin, Novi Sad, Srbija, April 1-3* (pp. 144-149). Novi Sad: Univerzitet u Novom Sadu Prirodno-matematički fakultet. (ISBN: 978-86-7031-712-3)

1.3. Оцена оспособљености кандидата за рад на предложеној теми

У току досадашњег ангажовања на докторским академским студијама и у оквиру научноистраживачког рада, Владимир Влатковић, мастер инжењер технологије, показао је интересовање за примену и развој савремених биомиметичких метода у циљу фармакокинетичког профилисања биоактивних једињења из биљних екстраката. Током досадашњег рада кандидат је испољио висок степен мотивисаности и истраживачке радозналости у планирању и реализацији експерименталних истраживања, посебно у области примене биомиметичких приступа.

У прилог наведеном говоре досадашњи научни резултати кандидата, као и активно учешће на научноистраживачким пројектима и стручним обукама из области релевантних за предложену тему докторске дисертације. Из области којој припада предложена тема докторске дисертације кандидат је коаутор седам саопштења са међународних скупова штампаних у изводу категорије M34 и једног саопштења са скупа националног значаја штампаног у целини категорије M63.

На основу досадашњих резултата научноистраживачког рада, показаних истраживачких способности и личне комуникације са кандидатом, Комисија сматра да Владимир Влатковић, мастер инжењер технологије, поседује потребна знања, истраживачке компетенције и оспособљеност за успешан рад на предложеној теми докторске дисертације.

2. Предмет и циљ истраживања

Предмет истраживања ове докторске дисертације обухвата испитивање фармакокинетичког профила биоактивних једињења у облику чистих супстанци или у саставу сложених мешавина (екстраката) добијених екстракцијом из биљног материјала одабраних биљних врста. Планирано истраживање ће обухватити карактеризацију биоактивних једињења из екстраката коре цејлонског цимета (*Cinnatotum verum* J.Presl) и листа црне рибизле (*Ribes nigrum* L.), биљних врста са познатим лековитим својствима и значајном применом у фармацеутској пракси, превасходно у превенцији дијабетеса, кардиоваскуларних, неуродегенеративних и туморских обољења [1]. Применом биомиметичких *in vitro* метода, испитаће се фармакокинетички профил биоактивних једињења из одабраних биљних екстраката са различитих аспеката: профил гастроинтестиналне апсорпције и дистрибуције биоактивних компонената екстраката које се сматрају носиоцима биолошког деловања;

фармакокинетички профил биљних екстраката добијених напредним методама екстракције (нпр. ултразвучна екстракција) и утицај микробних трансформација на фармакокинетички профил одабраних природних биоактивних једињења у облику чистих супстанци или у саставу екстраката.

Биоактивна једињења биљног порекла су структурно хетерогене супстанце које биљке синтетишу у различите сврхе, укључујући одбрану од штеточина, неповољних утицаја у животној средини и за привлачење опрашивача. Нека од ових једињења поседују биоактивна и лековита својства која утичу позитивно на здравље човека. Најбројнија група биљних биоактивних једињења су фенолна једињења, која обухватају процењује се око 100000 супстанци чија структура поседује бар један ароматични прстен са бар једном хидроксилном групом. Фенолна једињења обухватају ксантоне, стилбене, нафтохиноне, лигнине, фенолне киселине и флавоноиде. Ове групе супстанци поседују широки спектар фармаколошких активности, међу којима се истичу антиоксидативна, антихипертензивна, антиинфламаторна и хипогликемијска активност. Доказани биоактивни потенцијал чини биљне сировине богате фенолним једињењима одличним полазним материјалима за добијање нутритивних препарата, у облику сложених мешавина (екстраката, чајева и тинктура), или пречишћених изолата активних супстанци. Биљне врсте као што су цејлонски цимет и црна рибизла су богат извор фенолних киселина и флавоноида који имају доказано биолошко дејство у превенцији настанка гојазности, метаболичког синдрома, дијабетеса, неуродегенеративних, кардиоваскуларних и туморских обољења [2-3]. Применом течне хроматографије високих перформанси са масеном спектрометријом (енг. *High-Performance Liquid Chromatography with Mass Spectrometry – HPLC/MS*), у етанолном екстракту коре цејлонског цимета су идентификована биоактивна фенолна једињења, међу којима се истичу фенолне киселине 4-кумаринска киселина, 4-хидроксibenзова киселина, ферулинска киселина, 2-хидрокцициметна киселина, циметна киселина, фенилпропаноид циметалдехид и флавоноиди катехин и епикатехин [4]. У етанолном екстракту листа црне рибизле је идентификован значајан број биоактивних фенолних супстанци применом *HPLC-MS* анализе, међу којима се издвајају фенолне киселине 4-кумаринска киселина, ферулинска киселина, гална киселина, кафена киселина, хлорогена киселина, изохлорогена киселина А и флавоноиди епигалокатехин и кверцетин [5]. Издвајање биоактивних фенолних једињења из коре цејлонског цимета и листа црне рибизле се може ефикасно изводити помоћу ултразвучне екстракције, уз коришћење смеше етанола и воде као најчешће коришћене и најучинковитије комбинације растварача за изоловање циљних једињења [6]. Смеша етанола и воде омогућава екстракцију фенолних једињења широког распона поларности, од неполарних и умерено поларних флавоноида сложене структуре (етанол), до високополарних фенолних киселина просте структуре (вода), уз смањење токсичности и оптимизацију ефикасности. Садејство етанола и ултразвука доводи до деградације ћелијског зида биљних ћелија и екстракције фенолних једињења локализованих унутар њих. Ултразвучна екстракција се ослања на ултразвучне таласе који ефикасно раскидају везе унутар сложеног биљног матрикса и доводе до његове разградње комбинованим деловањем физичких и хемијских чинилаца, што резултује постизањем високих приноса циљних једињења у смеси растварача. Применом ултразвучне екстракције, као напредне методе из домена зелених технологије, смањује се време трајања процеса, користе смањене количине мање токсичних органских растварача (нпр. етанол уместо метанола), добијају високи приноси циљних једињења и ствара мања количина органског отпада, усаглашавајући ову методу са принципима зелене хемије. Добијени биљни екстракти имају потенцијану примену у прехранбеној, фармацеутској и козметичкој индустрији, или као полазне сировине за издвајање и пречишћавање њихових биоактивних компоненти. Иако су биоактивна својства одабраних једињења биљног порекла опсежно изучавана најчешће *in vitro*, биохемијским методама, њихове фармакокинетичке карактеристике значајне за деловање на људско здравље су ретко истраживане и недовољно познате [7].

Фармакокинетичко профилисање подразумева одређивање карактеристика или дефинисање особина које су везане за четири етапе кроз које биоактивна супстанца пролази у организму – апсорпцију, дистрибуцију, метаболизам и елиминацију (енг. *Absorption, Distribution, Metabolism, and Excretion - ADME*). Конвенционални приступ истраживања фармакокинетике се заснива на математичком моделовању и прецизном мерењу концентрације биоактивне супстанце (или њених метаболита) у телесним течностима, будући да не постоји начин да се визуелизују путање испитиване супстанце у организму и хемијске промене кроз које пролази. Фармакокинетички профил указује на потенцијалне ефекте супстанце у организму од тренутка уноса у живи систем, до тренутка елиминације. Испитивано биоактивно једињење треба да се апсорбује хемијски неизмењено у одговарајућим

количинама. После апсорпције, за испољавање биолошке активности су пресудни параметри дистрибуције, који показују у ком обиму се испитивана супстанца везује за транспортне протеине плазме, за које време достиже максималну концентрацију у системској циркулацији и колико је полувреме елиминације из организма, између осталог. Параметри дистрибуције утичу на способност испитиване супстанце да доспе до циљне структуре у организму у одговарајућој количини, као и да испољава биоактивно дејство у одговарајућем временском периоду. После ингестије, фенолна једињења подлежу хемијским модификацијама под дејством чинилаца у гастроинтестиналном тракту, међу којима се сматра да су најзначајнији рН вредност, активност дигестивних ензима и метаболичке трансформације од стране припадника интестиналне микробиоте. Пре гастроинтестиналне апсорпције, различити удели фенолних једињења подлежу структурним модификацијама (оксидација, превођење у глукурониде и сулфате) и ови процеси мењају количину полазне супстанце, утичући на њену биорасположивост. Фенолне киселине и флавоноиди имају пребиотски карактер и поједини представници интестиналне микробиоте (нпр. *Lactocaseibacillus* sp.; *Lactiplantibacillus* sp.; *Lactobacillus* sp. и *Saccharomyces* sp.) користе ова једињења као супстрат за раст, преводећи полазна једињења у биотрансформисане производе [8]. Имајући у виду да су полазне супстанце носиоци биолошке активности, метаболичке трансформације имају утицај на њихову фармаколошку и биомедицинску вредност.

Профилисање фармакокинетичких карактеристика се спроводи коришћењем *in vivo*, *in vitro* и *in silico* метода. Традиционални приступ се заснива на мерењу концентрације биоактивне супстанце или њених метаболита у телесним течностима попут крви, урина, цереброспиналне течности, саливе и фецеса, пореклом од лабораторијских животиња (*in vivo* методе). Услед сложености експерименталне поставке, времена извођења, високих трошкова, разлика у метаболизму и фармакокинетичким профилима између животиња и људи и етичких питања која произлазе из коришћења животињских модела, циљ савремених фармакокинетичких истраживања је употреба прелиминарних *in vitro* модела попут култура ћелија (нпр. *Caco-2*, *MDCK*) и нећелијских вештачких система, попут *Parallel Artificial Membrane Permeability Assay (PAMPA)*, *Phospholipid Vesicle-Based Permeation Assay (PVPA)* и *Permeapad* система [9]. У новије време се користи и високопропусни скрининг биоактивних једињења који се заснива на рачунарским техникама (*in silico* методе) [10].

У биотехнолошким и фармацеутским испитивањима, биомиметичке методе се ослањају на симулирање биолошких процеса или структура присутних у организму и представљају алате високопропусног скрининга који веродостојније осликавају живе системе у односу на уобичајено коришћене методе за фармакокинетичко профилисање. Кључни алати које се користе у ову сврху су биомиметичка хроматографија и биомиметичке баријере. Овај приступ представља међудисциплину између фармакокинетике и биотехнологије. За њихову примену се користе технологије и принципи из области нанобиотехнологије, синтетичке биологије, инжењерства протеина, инжењерства ћелија и инжењерства ткива [11]. Биомиметички алати укључују моделе на бази вештачких мембрана (за симулацију гастроинтестиналне, крвно-мождане, или дермалне баријере) и протеина (хумани серумски албумин и *алфа-1* кисели гликопротеин) [12-16]. Биомиметичке методе могу да се сматрају граном примењене биотехнологије. Циљ употребе оваквих система у оквиру ове докторске дисертације је испитивање апсорпције и дистрибуције биоактивних супстанци биљног порекла.

In silico фармакокинетичко профилисање подразумева коришћење рачунарских алата у циљу одређивања *ADME* профила испитиваних једињења и карактеризације међумолекулских интеракција са биомолекулима значајним за биолошку активност, као што су протеини и липиди [17]. Рачунарски приступ омогућава прелиминарни увид у биоактивни потенцијал циљне супстанце, смањујући потребе за скупим и временски захтевним клиничким студијама. Овај приступ комбинује принципе биологије и хемије са информационом технологијама. Рачунарски алати омогућавају виртуелни скрининг који скраћује време фармакокинетичких анализа и штеди новчана средства, користећи претходно развијене математичке алгоритме и софтверске пакете.

Основни циљ истраживања ове докторске дисертације је предвиђање фармакокинетичког профила и потенцијалних здравствених исхода приликом примене екстракта одабраних биљних врста. Издвајање циљних биоактивних једињења из биљног материјала цејлонског цимета и црне рибизле ће се извршити применом ултразвучне екстракције уз коришћење одговарајуће смеше растварача за ефикасну екстракцију фенолних киселина и флавоноида. Урадиће се фармакокинетичка

карактеризација добијених биљних екстраката коришћењем биомиметичких *in vitro* метода. Уз биомиметичке алате ће се користити методе рачунарског предвиђања као комплементарни приступ, како би се стекао додатни увид у молекулске интеракције и механизме фармакокинетичког понашања. Испитивањем карактеристика апсорпције, везивања за протеине плазме и присутних молекулских интеракција значајно ће се унапредити знање и разумевање деловања активних компоненти из биљних екстраката. Испитаће се и утицај метаболичких трансформација посредованих микроорганизмима са потенцијалним пробиотским дејством на састав биљних екстраката као и утицај на раст испитиваних микроорганизама. Примена овог истраживачког приступа пружа значајан увид у слабо истражену и мало познату клиничку и терапијску судбину током примене биљних екстраката и одговарајућих биоактивних биљних једињења у људском организму. Такође, овај приступ може бити значајан и за развој нових типова биљних препарата. Добијена сазнања користиће потпунијем разумевању биомедицинског и фармацеутског потенцијала одабраних једињења биљног порекла и одговарајућих биљних екстраката, њихове потенцијалне здравствене исходе и биолошку активност.

Релевантни библиографски извори повезани са предметом истраживања ове докторске дисертације, који истовремено представљају полазну основу за даљи ток истраживачког рада су:

1. Gülçin, İ., Kaya, R., Gören, A. C., Akincioglu, H., Topal, M., Bingöl, Z., Çakmak, K. C., Sarıkaya, S. B. Ö., Durmaz, L., Alwasel, S. (2019). Anticholinergic, antidiabetic and antioxidant activities of cinnamon (*Cinnamomum verum*) bark extracts: Polyphenol contents analysis by LC-MS/MS. *International Journal of Food Properties*, 22(1), 1511–1526. (IF=3,9) (ISSN: 1532-2386) (<https://doi.org/10.1080/10942912.2019.1656232>)
2. Staszowska-Karkut, M., Materska, M. (2020). Phenolic composition, mineral content, and beneficial bioactivities of leaf extracts from black currant (*Ribes nigrum* L.), raspberry (*Rubus idaeus*), and aronia (*Aronia melanocarpa*). *Nutrients*, 12(2), 463. (IF=5,0) (ISSN: 2072-6643) (<https://doi.org/10.3390/nu12020463>)
3. Suriyagoda, L. D. B., Mohotti, A. J., Vidanarachchi, J. K., Kodithuwakku, S. P., Chathurika, M., Bandaranayake, P. C. G., Hetherington, A. M., Beneragama, C. K. (2021). “Ceylon cinnamon”: Much more than just a spice. *Plants, People, Planet*, 3(4), 319–336. (IF=3,6) (ISSN: 2572-2611) (<https://doi.org/10.1002/ppp3.10192>)
4. Avula, B., Smillie, T. J., Wang, Y.-H., Zweigenbaum, J., Khan, I. A. (2015). Authentication of true cinnamon (*Cinnamomum verum*) utilising direct analysis in real time (DART)-QToF-MS. *Food Additives & Contaminants: Part A*, 32(1), 1–8. (IF=2,8) (ISSN: 1944-0057) (<https://doi.org/10.1080/19440049.2014.981763>)
5. Anttonen, M. J., Karjalainen, R. J. (2006). High-performance liquid chromatography analyses of black currant (*Ribes nigrum* L.) fruit phenolics grown either conventionally or organically. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 54(20), 7530–7538. (IF=6,4) (ISSN: 1520-5118) (<https://doi.org/10.1021/jf0615350>)
6. Gilani, S., Najafpour, G. (2022). Evaluation of the extraction process parameters on bioactive compounds of cinnamon bark: A comparative study. *Process Biochemistry*, 114, 93–101. (IF=4,0) (ISSN: 1873-3298) (<https://doi.org/10.1016/j.procbio.2022.01.022>)
7. Komala, M. G., Ong, S. G., Qadri, M. U., Elshafie, L. M., Pollock, C. A., Saad, S. (2023). Investigating the regulatory process, safety, efficacy and product transparency for nutraceuticals in the USA, Europe and Australia. *Foods*, 12(2), 427. (IF=5,1) (ISSN: 2304-8158) (<https://doi.org/10.3390/foods12020427>)
8. Bogdanović, M., Žugić, A., Tadić, V., Krgović, N., Mladenović, D., Djukić-Vuković, A. (2025). Fermentation of common nettle extracts by *Ligilactobacillus salivarius*: New avenue for the development of added-value bioactive products. *Foods*, 14(22), 3905. (IF=5,6) (ISSN: 2304-8158) (<https://doi.org/10.3390/foods14223905>)
9. Kabedev, A., Tønning, M. H., Teleki, A., Bauer-Brandl, A., Jacobsen, A.-C. (2025). Understanding the transport of drugs across biomimetic barriers of various phospholipid compositions using a combined experimental and computational approach. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 253, 114706. (IF=5,6) (ISSN: 1873-4367) (<https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2025.114706>)
10. Komsta, Ł., Vlatković, V., Lazović, S., Wicha-Komsta, K., Dąbrowska, M., Starek, M., Bojanić, N., Obradović, D. (2025). Novel computational modeling of trimodal chromatographic retention using

- Box-Cox and multivariate analysis. *Journal of Chromatography A*, 1764, 466505. (IF=4,0) (ISSN: 0021-9673) (<https://doi.org/10.1016/j.chroma.2025.466505>)
11. Valko, K. L. (2022). Biomimetic chromatography — A novel application of the chromatographic principles. *Analytical Science Advances*, 3(3–4), 146–153. (IF=4,1) (ISSN: 2628-5452) (<https://doi.org/10.1002/ansa.202200004>)
 12. Obradović, D., Komsta, Ł., Dąbrowska, M., Starek, M. (2016). Chromatographic and chemometric approaches in biomimetic studies of drug–biomembrane interactions. *Journal of Chromatography A*, 1437, 1–14. (IF=4,0) (ISSN: 1873-3778) (<https://doi.org/10.1016/j.chroma.2016.01.077>)
 13. Obradović, D., Radan, M., Đikić, T., Nikolić, M. P., Oljačić, S., Nikolić, K. (2022). The evaluation of drug–plasma protein binding interaction on immobilized human serum albumin stationary phase, aided by different computational approaches. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 211, 114593. (IF=3,4) (ISSN: 0731-7085) (<https://doi.org/10.1016/j.jpba.2022.114593>)
 14. Petit, C., Bujard, A., Skalicka-Woźniak, K., Cretton, S., Houriet, J., Christen, P., Carrupt, P.-A., Wolfender, J.-L. (2016). Prediction of the passive intestinal absorption of medicinal plant extract constituents with the parallel artificial membrane permeability assay (PAMPA). *Planta Medica*, 82(5), 424–431. (IF=2,4) (ISSN: 0032-0943) (<https://doi.org/10.1055/s-0042-101247>)
 15. Jacobsen, A. C., Nielsen, S., Brandl, M., Bauer-Brandl, A. (2020). Drug permeability profiling using the novel Permeapad® 96-well plate. *Pharmaceutical Research*, 37(6), Article 93. (IF=3,9) (ISSN: 1573-904X) (<https://doi.org/10.1007/s11095-020-02807-x>)
 16. Bibi, H. A., Di Cagno, M., Bauer-Brandl, A. (2015). Permeapad™ for investigation of passive drug permeability: The effect of surfactants, co-solvents and simulated intestinal fluids (FaSSIF and FeSSIF). *International Journal of Pharmaceutics*, 493(1–2), 192–197. (IF=5,2) (ISSN: 1873-3476) (<https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2015.07.028>)
 17. Agu, P. C., Afiukwa, C. A., Orji, O. U., Ezeh, E. M., Ofoke, I. H., Ogbu, C. O., Ugwuja, E. I., Aja, P. M. (2023). Molecular docking as a tool for the discovery of molecular targets of nutraceuticals in diseases management. *Scientific Reports*, 13(1), 13398. (IF=3,9) (ISSN: 2045-2322) (<https://doi.org/10.1038/s41598-023-40160-2>)

3. Полазне хипотезе

Природна биоактивна једињења представљају хемијски и функционално разноврсну групу супстанци са значајним биомедицинским потенцијалом. Многа од ових једињења примењују се као чисте супстанце у облику дијететских суплемената или као компоненте сложених биљних препарата, као што су екстракти, чајеви и тинктуре. Уколико се не ради о биљним лековима, овакви производи приликом стављања на тржиште најчешће не подлежу детаљном фармакокинетичком профилисању, већ је углавном довољно потврдити њихову безбедност за примену код људи и често се користе знатно ниже дозе. Због тога су подаци о судбини ових супстанци у организму ограничени, посебно у погледу њихове хемијске стабилности пре апсорпције, степена апсорпције, дистрибуције у организму и интеракција са биомолекулима, попут липида и протеина. Ова сазнања би имала велики значај и допринела утемељеној, потенцијално широј примени у превенцији и лечењу, адекватнијем дозирању и сл.

Постојећи подаци о клиничким ефектима биљних екстраката често не пружају довољан увид у њихов гастроинтестинални профил, механизме апсорпције и дистрибуционе карактеристике. Додатно, у зависности од степена и места апсорпције, приликом пероралне примене биљних екстраката утицај гастроинтестиналне микробиоте која користи биоактивна биљна једињења као супстрате за раст, такође може квантитативно и квалитативно мењати профил полазних једињења која су носиоци биолошке активности, утичући тиме даље на њихову биорасположивост и фармаколошки потенцијал.

Стога је дефинисање фармакокинетичког профила биоактивних једињења биљног порекла од кључног значаја за процену њиховог биомедицинског и фармаколошког потенцијала. Полази се од хипотезе да примена биомиметичких метода може омогућити поуздану процену фармакокинетичких својстава ових једињења, уз апроксимацију услова присутних у људском организму. Даље се претпоставља да биомиметичке вештачке мембране и биомиметичка хроматографија представљају погодне и ефикасне алате за испитивање апсорпције и дистрибуције биоактивних једињења биљног порекла, као и да њихова примена може допринети смањењу потребе за експериментима на животињама.

Додатно, полази се од претпоставке да примена биомиметичког приступа у анализи биљних сировина представља иновативан и недовољно истражен правац, са потенцијалом за значајан допринос развоју савремених фармакокинетичких и биофармацеутских истраживања природних производа.

4. Научне методе истраживања

Приликом извођења истраживачког рада у оквиру ове докторске дисертације користиће се биомиметичке методе за профилисање фармакокинетичких својстава биоактивних супстанци. Ове методе представљају *in vitro* алате засноване на симулацији појединих структура и процеса присутних у живим системима. Иако биомиметички модели не репродукују у потпуности сложене услове који постоје *in vivo*, њихова примена омогућава поуздану апроксимацију кључних процеса који одређују понашање супстанци у организму. Предност ових метода огледа се у једноставнијој експерименталној поставци, бржој реализацији и нижим трошковима у односу на конвенционалне приступе, уз добијање релевантних информација за процену фармакокинетичких својстава испитиваних једињења.

Издвајање циљних биоактивних једињења из биљног материјала спровешће се ултразвучном екстракцијом применом смеше растварача која погодује екстракцији фенолних једињења (фенолних киселина и флавоноида). Ултразвучна екстракција представља савремену методу у поређењу са традиционалним методама попут мацерације или Сокслетове екстракције, која је у складу са принципима зелене хемије и има широку примену у прехранбеној и фармацеутској индустрији. Овом методом могу се постићи високи приноси циљних једињења у кратком временском периоду. У циљу побољшања стабилности и очувања садржаја екстрахованих једињења, испитаће се и примена циклодекстрина током процеса екстракције.

Квалитативна и квантитативна анализа циљних биоактивних једињења из биљних екстраката извршиће се применом течне хроматографије високих перформанси са детектором са диодним низом (енг. *High-Performance Liquid Chromatography with Diode Array Detection – HPLC/DAD*) и масеном спектрометријом – *HPLC/MS*).

Профилисање гастроинтестиналне пермеабилности одабраних биљних екстраката и доминантних биоактивних једињења извршиће се употребом биомиметичких мембрана. Ови *in vitro* системи се користе за симулацију интеракција са биолошким мембранама. У оквиру истраживања користиће се *PAMPA* и *Permeapad* модели, који симулирају пасивни транспорт из донорског у ацепторски одељак, између којих се налази вештачка мембрана на бази фосфолипида. Експериментална поставка ће имитирати физиолошке услове гастроинтестиналног тракта, укључујући употребу фосфатног пуфера физиолошке рН вредности, контролисану температуру и мешање. Омогућиће се праћење кумулативне и временске динамике апсорпције током инкубације применом *HPLC*, спектроскопских метода или масене спектрометрије као техника детекције. Варирањем експерименталних услова симулираће се апсорпција у различитим сегментима гастроинтестиналног тракта.

Профилисање дистрибуције биоактивних биљних једињења и њихових интеракција са биомембранама спровешће се применом биомиметичке хроматографије, аналитичке технике која симулира интеракције између биоактивних супстанци и биолошких система, омогућавајући предвиђање њиховог понашања у живим организмима. Овај приступ подразумева течну хроматографију у којој стационарна фаза имитира биолошко окружење инкорпорацијом биомолекула попут протеина и фосфолипида, док мобилна фаза представља пуфер физиолошке рН вредности. На овај начин се симулирају услови присутни у организму и успоставља расподела супстанце између водене и липидне/протеинске фазе, карактеристична за биолошке системе. Анализом ретенционог понашања у биомиметичким хроматографским системима добиће се релевантни фармакокинетички параметри који служе за карактеризацију гастроинтестиналне пермеабилности, дистрибуције у ткивима, везивања за протеине плазме, волумена дистрибуције и полувремена елиминације.

У овом истраживању користиће се колоне са стационарном фазом на бази хуманог серумског албумина (енг. *Human serum albumin (HSA)* колона) за испитивање везивања за протеине плазме, као и колоне са имобилизованим фосфатидилхолином (енг. *Immobilized artificial membrane*).

phosphatidylcholine (IAM.PC) колона) за карактеризацију пермеабилности кроз биолошке мембране, укључујући гастроинтестиналну баријеру и мембране других ткива.

Комплементарни приступ експерименталним биомиметичким методама обухватиће примену рачунарских (*in silico*) метода које омогућавају одређивање физичко-хемијских и фармакокинетичких карактеристика испитиваних супстанци. Молекулски докинг користиће се за испитивање интеракција са биолошки релевантним структурама, као што су хумани серумски албумин, ензими и фармаколошки значајни биолошки таргети, чиме се процењује афинитет везивања и потенцијални здравствени ефекат једињења. Поред тога, рачунарским методама биће одређене кључне физичко-хемијске особине, укључујући молекулски волумен, поларност, липофилност, растворљивост (нпр. *Hansen*-ови параметри растворљивости), доминантне јонске изоформе при различитим рН вредностима, способност формирања водоничних веза, подеони процеси у биолошким системима (нпр. *Helmholtz Centre for Environmental Research Linear Solvation Energy Relationship-Database* - *UFZ LSER-Database* дескриптори) и мембранска пропустљивост, као и други параметри релевантни за фармакокинетичко понашање.

У оквиру истраживања користиће се следећи рачунарски алати: *SwissADME*, *ADMETlab*, *Deep-PK*, *UFZ LSER-Database* и *ADMET Predictor* за процену физичко-хемијских и фармакокинетичких параметара; *MembranePlus* и *GastroPlus* за физиолошки засновано фармакокинетичко моделовање; као и *SwissDock*, *Glide* и *NeuroSnap* за молекулски докинг.

5. Очекивани научни допринос

Очекује се да ова докторска дисертација има вишеструки научни допринос:

- Добијање фармакокинетичког профила применом биомиметичких *in vitro* алата унапредиће разумевање механизма биолошког деловања одабраних биљних екстраката, као и могућих стратегија за оптимизацију њиховог формулисања.
- Дисертација ће допринети ширењу примене биомиметичких метода у области испитивања биоактивних једињења. Примена ових метода у анализи природних производа биљног порекла још увек је у развоју, што истраживању даје додатни научни значај и указује на потенцијал за даљи напредак овог правца.
- Добијени резултати ће имати практичну примену у процени потенцијала испитиваних једињења и екстраката као додатака исхрани или терапијских препарата.
- Добијени фармакокинетички подаци ће омогућити поузданију процену ефикасности и потенцијалне примене испитиваних супстанци биљног порекла у превенцији и лечењу различитих здравствених стања. Да би супстанца испољила своју биоактивност, неопходно је да поседује одговарајућу апсорпцију, хемијску стабилност, адекватну дистрибуцију до циљних ткива, као и довољно дуго полувреме елиминације.
- Успешан развој нових поступака за профилисање биљних екстраката допринеће смањењу трошкова и убрзању истраживачког процеса, чинећи ове методе погодним за ширу примену.

6. План истраживања и структура рада

План истраживања ове докторске дисертације састоји се од међусобно повезаних етапа усмерених на испитивање фармакокинетике биоактивних једињења биљног порекла. У првој фази, биоактивна једињења биће одабрана на основу детаљног прегледа доступне научне литературе, са фокусом на њихова биолошка и фармаколошка својства. Након одабира, издвајање циљних биоактивних једињења из биљног материјала извршиће се применом ултразвучне екстракције, уз коришћење одговарајуће смеше растварача за ефикасно издвајање фенолних компоненти. У оквиру ове фазе испитаће се и утицај циклодекстрина на стабилност и концентрацију биоактивних једињења у екстрактима, као и на њихово понашање у каснијим тестовима пермеабилности.

Добијени екстракти биће квалитативно и квантитативно анализирани, што ће обухватити идентификацију циљних биоактивних једињења, одређивање укупног садржаја фенолних једињења и процену антиоксидативне активности. У наредној фази, применом рачунарских (*in silico*) метода одредиће се значајне физичко-хемијске особине и фармакокинетичке карактеристике одабраних

једињења, на основу чега ће бити извршена селекција кандидата погодних за даља експериментална испитивања.

Профил пермеабилности одабраних једињења одређиваће се применом система вештачких биомембрана, уз контролисане услове рН вредности медијума, температуре и мешања, како би се симулирали услови присутни у различитим деловима гастроинтестиналног тракта. Испитивање дистрибуције и интеракција са биомолекулима спровестиће се применом биомиметичке хроматографије, уз прилагођавање експерименталних услова у циљу што верније симулације физиолошког окружења. Коначно, добијени екстракти и биоактивна једињења биће испитани у интеракцији са одабраним микроорганизмима ради процене профила пермеабилности биотрансформисаних биљних екстраката и једињења.

У складу са установљеним планом, у докторској дисертацији ће бити обрађена следећа поглавља: *Увод, Теоријски део, Експериментални део, Резултати и дискусија, Закључак и Литература*.

У поглављу *Увод* биће описани предмет и значај теме истраживања ове докторске дисертације, проблематике, потенцијални научни допринос и главне циљеве рада.

У оквиру *Теоријског дела* биће дат преглед досадашњих литературних података који се односе на фармакокинетичко профилисање биљних екстраката и биоактивних биљних једињења применом биомиметичких *in vitro* метода. Посебна пажња биће посвећена прегледу развоја и примене биомиметичких технологија за испитивање гастроинтестиналне апсорпције и дистрибуције биоактивних једињења, као и њиховом значају у процени фармакокинетичких својстава природних производа биљног порекла.

У поглављу *Експериментални део* биће описане биомиметичке технологије и методе које ће се користити за фармакокинетичка испитивања гастроинтестиналне апсорпције и дистрибуције природних биоактивних једињења биљног порекла. Биће приказан поступак екстракције циљних супстанци из биљних сировина, њихова хемијска карактеризација, као и процена биолошке активности добијених екстраката и изолованих једињења. Такође, биће описани експериментални услови, као и *in vitro* и *in silico* методе примењене у испитивању гастроинтестиналне пермеабилности, дистрибуције и интеракција биоактивних једињења са релевантним биомолекулима у биолошким системима. Ово поглавље ће обухватити:

- материјале коришћене током истраживања у оквиру докторске дисертације
- опрему коришћену у експерименталном раду
- процедуре и методе неопходне за извођење експеримената
- поступке екстракције биоактивних једињења из биљног материјала
- методе карактеризације циљних једињења из сирових екстраката
- биомиметичке *in vitro* методе за фармакокинетичко испитивање пермеабилности и дистрибуције
- *in silico* методе за карактеризацију кључних физичко-хемијских и фармакокинетичких својстава биоактивних супстанци, као и њихових интеракција са релевантним биомолекулима
- поступке метаболичке трансформације биљних екстраката и једињења применом одабраних пробиотских култура
- испитивање профила гастроинтестиналне пермеабилности биотрансформисаних биљних екстраката и једињења

Поглавље *Резултати и дискусија* ће садржати опис и дискусију резултата добијених током експерименталног рада. Биће извршено издвајање циљних једињења из биљног материјала применом ултразвучне екстракције са смешом растварача која фаворизује издвајање фенолних једињења. Потом ће бити одабране методе за испитивање фармакокинетике добијених екстраката, засноване на вештачким мембранама и биомиметичкој хроматографији, са циљем стицања веродостојнијег и детаљнијег увида у фармакокинетичке карактеристике биоактивних једињења из биљних екстраката. Такође ће се испитати фармакокинетички профил гастроинтестиналне апсорпције екстраката после метаболичких трансформација. Добијени резултати биће упоређени са релевантним подацима доступним у литератури, после чега ће се извести одговарајући закључци о успешности примене биомиметичких метода за фармакокинетичко профилисање природних производа биљног порекла.

У поглављу *Закључак* ће бити дат преглед најважнијих доприноса проистеклих из рада на овој докторској дисертацији, са анализом могућности потенцијалне примене добијених резултата.

Поглавље *Литература* садржаће све релевантне библиографске изворе коришћене током израде докторске дисертације, наведене у складу са одговарајућим научним стандардима цитирања.

7. Закључак и предлог

На основу изложеног, Комисија сматра да је тема предложене докторске дисертације кандидата Владимира Влатковића под називом „Биомиметички приступ у фармакокинетичком профилисању одабраних биљних екстраката“ научно заснована и актуелна, те предлаже Наставно-научном већу Технолошко-металуршког факултета Универзитета у Београду да прихвати и одобри израду докторске дисертације под наведеним називом. Комисија сматра да кандидат поседује потребна теоријска знања, истраживачке компетенције и научноистраживачко искуство за успешну реализацију постављених циљева докторске дисертације. Такође, Комисија предлаже Наставно-научном већу Технолошко-металуршког факултета Универзитета у Београду да Већу научних области техничких наука Универзитета у Београду упути захтев за давање сагласности на предлог теме докторске дисертације.

Истраживања у оквиру ове докторске дисертације припадају научној области Технолошко инжењерство, ужој научној области Биохемијско инжењерство и биотехнологија, за коју је Технолошко-металуршки факултет Универзитета у Београду матична установа. Имајући у виду мултидисциплинарност теме, за менторе докторске дисертације предлажу се др Александра Ђукић Вуковић, ванредни професор Технолошко-металуршког факултета Универзитета у Београду и др Дарија Јовчић, виши научни сарадник Института за физику у Београду, Института од националног значаја за Републику Србију.

У Београду,
25. мај 2026. године

ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ

.....
Др Александра Ђукић Вуковић, ванредни професор,
Универзитет у Београду, Технолошко-металуршки факултет

.....
Др Дарија Јовчић, виши научни сарадник,
Институт за физику у Београду, Институт од националног значаја за Републику Србију

.....
Др Зорица Кнежевић-Југовић, редовни професор,
Универзитет у Београду, Технолошко-металуршки факултет

.....
Др Бојан Марковић, редовни професор,
Универзитет у Београду, Фармацеутски факултет

.....
Др Милица Радан, научни сарадник,
Институт за проучавање лековитог биља „Др Јосиф Панчић“