

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

**Предмет:** Извештај Комисије за оцену и одбрану докторске дисертације кандидата **Марије Д. Милошевић**.

Веће за Природно-математичке науке Универзитета у Крагујевцу је на предлог Наставно-научног већа Природно математичког факултета у Крагујевцу (**Одлука број 560/XI-2 од 26.10.2022. године**), на седници одржаној 16.11.2022. године донело одлуку број IV-01-865/9 о именовану председника и чланова Комисије за оцену и одбрану докторске дисертације под насловом „**Ефекти екстраката биљне врсте *Viscum album L.* на токсичност инсектицида хлорпирифоса и имидаклоприда код различитих експерименталних модел система**“ кандидата **Марије Д. Милошевић**, мастер биолога (ментор докторске дисертације је проф. др Бранка Огњановић, редовни професор Природно-математичког факултета Универзитета у Крагујевцу, научна област Биологија, ужа научна област: Физиологија животиња и човека и молекуларна биологија) у следећем саставу:

1. **др Павле Машковић**, редовни професор, Агрономски факултет у Чачку, Универзитет у Крагујевцу, ужа научна област: Примењена хемија (председник комисије);
2. **др Милош Матић**, ванредни професор, Природно-математички факултет, Универзитет у Крагујевцу, ужа научна област: Физиологија животиња и човека и молекуларна биологија;
3. **др Јелена Гаврић**, виши научни сарадник, Институт за биолошка истраживања „Синиша Станковић“ – Институт од националног значаја за Републику Србију, Универзитет у Београду, научна област: Биологија.

Кандидат **Марија Д. Милошевић**, мастер биолог, сагласно Правилнику о пријави, изради и одбрани докторске дисертације Универзитета у Крагујевцу, доставила је рукопис докторске дисертације под насловом „**Ефекти екстраката биљне врсте *Viscum album L.* на токсичност инсектицида хлорпирифоса и имидаклоприда код различитих експерименталних модел система**“. На основу приложене документације и рукописа, Комисија подноси Наставно-научном већу Природно-математичког факултета следећи

## ИЗВЕШТАЈ

### 1. Опис докторске дисертације

**Предмет истраживања** докторске дисертације кандидата Марије Д. Милошевић обухвата испитивање токсичности два најчешће коришћена инсектицида из две различите класе – органофосфата (хлорпирифос) и неоникотиноида (имидаклоприд) у *in vitro* условима, на ћелијску линију MRC-5, и *in vivo* условима, на мужјаке пацова *Wistar albino* соја.

Рукопис докторске дисертације, коју кандидат Марија Д. Милошевић прилаже написан је на 188 страна и обухвата сва поглавља која су предвиђена садржајем докторске дисертације (Апстракт на српском и енглеском језику, Увод, Циљеви истраживања, Материјал и методе, Резултати, Дискусија, Закључци, Литература, Прилог и Биографија кандидата). Текст рукописа дисертације садржи 27 слика, 29 табела, 19 графика и 495 библиографских јединица.

У поглављу **Увод** дат је приказ историјата коришћења препарата у пољопривреди, као и класификација пестицида према хемијској структури, намени и категорији токсичности, и истакнуте су најважније групе инсектицида. Представљене су физичко-хемијске карактеристике органофосфорних и неоникотиноидних инсектицида и изабраних представника хлорпирифоса и имидаклоприда, њихови метаболички путеви, и дат је преглед литературних података из најновијих истраживања, који указују на токсичност на различите органске системе терестричних и акватичних организама. Хлорпирифос је један од најчешће коришћених инсектицида, чији се примарни механизам деловања огледа у инхибицији активности ензима АСhЕ. Имидаклоприд и други неоникотиноиди сматрају се мање токсичним захваљујући селективном везивању за никотинске рецепторе инсеката у односу на рецепторе кичмењака. Имидаклоприд своје инсектицидно деловање испољава деловањем на рецепторе за ацетилхолин, што води поремећају функционисања нервне система. С тим у вези, посебан акценат је стављен на механизме деловања органофосфата и неоникотиноида, који су поткрепљени сликама. Детаљно су објашњени и структура, функција и значај ензима холинестераза (АСhЕ и ВuСhЕ) као маркера неуротоксичности. Затим, у следећем (општем) делу увода, приказане су улоге слободних радикала кисеоника и азота, њихова подела и начини продукције, као и последице које њихово прекомерно стварање изазива у ћелијским компонентама (попут протеина, липида и нуклеинских киселина). Приказани су и механизми заштите ћелија од оксидативног стреса, односно дат је приказ улоге ензима антиоксидативног система заштите и неензимских једињења, са фокусом на фенолна једињења. У последњем делу поглавља Увод представљени су географска распрострањеност, класификација и основне морфолошко-анатомске карактеристике, хемијски састав и историјат употребе биљне врсте *Viscum album* L. (европска имела), и дати механизми њеног деловања, који су приказани и адекватним сликама.

У поглављу **Циљеви истраживања** дефинисани су главни и општи циљеви истраживања. **Главни циљеви** су да се испита антиоксидативни потенцијал екстракта листа биљне врсте *Viscum album* L. на токсичност која је индукована инсектицидима хлорпирифосом и имидаклопридом у различитим модел системима, тојест у *in vitro* и *in vivo* условима. **Општи циљеви** обухватају: квалитативно и квантитативно одређивање полифенола у екстракту листа *Viscum album* L. и антиоксидативне активности екстракта; испитивање цитотоксичности применом МТТ теста у *in vitro* ћелијској линији здравих фибробласта плућа (MRC-5 ћелијска линија) појединачних третмана инсектицида хлорпирифоса и имидаклоприда, екстракта листа имеле и котретмана инсектицида и екстракта; Испитивање токсичности хлорпирифоса и имидаклоприда у сублеталним концентрацијама, екстракта листа имеле, као и инсектицида у котретманима са екстрактом код мужјака пацова Wistar albino соја (одређивањем хематолошко-биохемијских параметара, затим активности холинестераза као маркера неуротоксичности, параметара оксидативног стреса, ензимских и неензимских параметара антиоксидативне заштите у ткивима јетре, бубрега и тестиса и хистопатолошке анализе јетре и бубрега).

Поглавље **Материјал и методе** обухвата опис сакупљања биљног материјала, детаљно описане методе екстракције, квалитативне и квантитативне методе одређивања биоактивних компоненти испитиваног екстракта, као и методе за испитивање антиоксидативног потенцијала. Дат је детаљан опис ћелијске линије MRC-5 и процедура које су коришћене у *in vitro* делу истраживања како би се испитала цитотоксичност третмана. Детаљно су описани и поступци припреме и извођења *in vivo* третмана, припреме крви и одабраних ткива, биохемијских анализа, спектрофотометријских метода и хистопатолошких анализа, уз попис коришћених хемикалија и навођење референци за сваку од метода.

У поглављу **Резултати**, добијени подаци истраживања ове докторске дисертације систематично су приказани и документовани у виду табела, графика и микрографија. Најпре су изнети резултати који се односе на хемијски профил испитиваног биљног екстракта (садржај фенолних једињења и укупна антиоксидативна активност, антиоксидативни потенцијал екстракта, као и квантитативни састав полифенолних једињења). У овом поглављу, приказани су и резултати *in vitro* испитивања ћелијске вијабилности након третмана инсектицидима, екстрактом, и након котретмана инсектицида и екстракта. Након овог дела, приказани су резултати *in vivo* третмана, који показују токсичне ефекте инсектицида хлорпирифоса и имидаклоприда на хематолошке и биохемијске параметре у крви, неуротоксичне ефекте на ензим ацетилхолинестеразу у ткивима јетре, бубрега и тестиса. Затим, резултати показују и ефекте испитиваних инсектицида на параметре оксидативно-антиоксидативног статуса у изабраним ткивима, као и на патоморфолошке промене у ткивима јетре и бубрега. Поред тога, резултати откривају и ефекте екстракта испитиване биљне врсте појединачно, и у котретману са инсектицидима.

У поглављу **Дискусија**, најпре су упоређивани резултати фитохемијског састава екстракта са постојећим подацима из доступне литературе, при чему је посебно истакнут значај растварача, типа биљке домаћина на којој имела расте, годишњег доба узорковања, као и део биљке на њен антиоксидативни капацитет. На основу добијених резултата тестова за испитивање антиоксидативне активности екстракта имеле, дошло се до сазнања да екстракт поседује значајан антиоксидативни потенцијал који се огледа у способности „хватања“ и неутрализације слободних радикала. Затим, у *in vitro* делу објашњени су резултати МТТ теста, при чему је показан цитотоксичан ефекат инсектицида, али и протективни ефекат екстракта у котретманима, који се, према бројним литературним подацима може приписати разноврсним биоактивним једињењима из различитих класа фенола. У делу поглавља Дискусија који се бави *in vivo* истраживањем, добијени резултати анализа хематолошко-биохемијских параметара, параметара неуротоксичности (холинестераза), параметара оксидативног стреса и антиоксидативне заштите и анализа хистопатолошких промена показују да оба инсектицида изазивају токсичне ефекте, које у знатној мери ублажава суплементација екстрактом имеле. Дата су детаљна објашњења насталих промена под утицајем инсектицида, са фокусом на њихове механизме деловања, а добијени резултати су компарирани са доступним литературним подацима. Такође, у знатној мери је расветљен механизам протективног деловања екстракта имеле.

Поглавље **Закључци** садржи закључке који су изведени на основу добијених резултата докторске дисертације, са циљем да се утврди токсичност инсектицида хлорпирифоса и имидаклоприда, разјасне њихови механизми деловања и испита антиоксидативни потенцијал екстракта листа беле имеле. Резултати указују да оба инсектицида испољавају токсичност, на шта указују промене параметара у крви, јетри, бубрезима и тестисима, као и хистоморфолошке промене, док екстракт имеле у значајној мери ублажава ове промене.

Поглавље **Литература** садржи списак од 495 библиографских јединица које су цитиране у рукопису докторске дисертације, што уједно говори о значају научних истраживања инсектицида који представљају глобални проблем због неадекватне примене и последица које имају на животну средину, па самим тим и на човека, али и о комплексности њиховог проучавања.

Дисертација садржи и апстракт на српском и енглеском језику, уз додатак кључних речи које истичу главне појмове. У Прилогу су приказане листе скраћеница, слика, табела и графика, кључна библиотечка документација која обухвата основне податке о докторској дисертацији, биографију кандидата, као и приложену прву страну научног рада, у коме је публикован део резултата докторске дисертације, изјава аутора о оригиналности докторске дисертације, изјава аутора о истоветности штампане и електронске верзије докторске дисертације и изјава аутора о искоришћавању докторске дисертације.

## 2. Значај и допринос докторске дисертације са становишта актуелног стања у одређеној научној области

Докторска дисертација **Марије Д. Милошевић** под насловом: „Ефекти екстракта биљне врсте *Viscum album* L. на токсичност инсектицида хлорпирифоса и имидаклоприда код различитих експерименталних модел система“ је из научне области Биологија, односно уже научне области Физиологија животиња и човека и молекуларна биологија.

Предмет истраживања ове докторске дисертације су токсични ефекти инсектицида хлорпирифоса и имидаклоприда у *in vitro* и *in vivo* условима, као и испитивање антиоксидативног потенцијала екстракта листа беле имеле.

Прегледом постојеће литературе, утврђено је да, упркос великом броју публикација које се баве токсичношћу инсектицида хлорпирифоса и имидаклоприда, нема довољно података који објашњавају механизме њихових деловања. Поред тога, иако је имела од давнина позната као лековита биљка, која се нашла у примени против различитих обољења, литературни подаци о деловању екстракта ове биљке су малобројни. Поред тога, веома мала пажња је посвећена изучавању њених механизма деловања.

Значај овог истраживања огледа се у поређењу два инсектицида из различитих класа, органофосфата и неоникотиноида, како би се стекли детаљнији увиди у њихов начин деловања, али и истражили потенцијални протективни ефекти још увек недовољно познатог екстракта имеле, са циљем сагледавања значаја ове биљке и потенцијалне примене у терапеутске сврхе, против различитих токсичних агенаса.

У оквиру ове дисертације спроведена су *in vitro* испитивања инсектицида и проучавања деловања екстракта у комбинацији са инсектицидима, како би се установило да ли испитивани екстракт има ефекта на ћелијску вијабилност, што до сада није истраживано. Добијени резултати показали су да, када се ћелије третирају екстрактом након третмана инсектицидима, долази до испољавања пролифераторног ефекта, при чему је показано да екстракт не делује цитотоксично на хумане фибробласте плућа.

Резултати ове докторске дисертације показали су да оба инсектицида доводе до испољавања токсичности, која је највише изражена у ткиву јетре, али да екстракт имеле, захваљујући бројним фенолним једињењима, у највећој мери рутину, кемферолу и кверцетину, штити ћелије од липидне пероксидације, неутралише слободне радикале и доводи до стабилизације нарушених параметара.

На основу актуелности проблематике којом се бавила докторска дисертација кандидата **Марије Д. Милошевић**, као и резултата и закључака који су произашли из ње, Комисија је донела закључак да приложена докторска дисертација представља значајан допринос ужој научној области Физиологија животиња и човека и молекуларна биологија.

### 3. **Оцена да је урађена докторска дисертација резултат оригиналног научног рада кандидата у одговарајућој научној области**

Увидом у доступне литературне податке из области достављеног рукописа докторске дисертације, као и предмет, циљеве и резултате истраживања, Комисија је утврдила да је докторска дисертација под насловом: „Ефекти екстраката биљне врсте *Viscum album L.* на токсичност инсектицида хлорпирифоса и имидаклоприда код различитих експерименталних модел система“ резултат оригиналног научног рада кандидата **Марије Д. Милошевић**, што је верификовано научним публикацијама и позитивном Оценом ментора о извештају о провери оригиналности докторске дисертације.

На основу Извештаја о провери оригиналности докторске дисертације број IV-01-236/2 од 11.04.2023. године и Оцене ментора поменутог извештаја, у складу са чланом 7. Правилника о поступку провере на плагијаризам на Универзитету у Крагујевцу, Комисија је констатовала да је утврђено подударане текста искључиво последица цитата, библиографских података о коришћеној литератури, општих појмова, као и претходно публикованих резултата из докторске дисертације кандидата, који су уредно цитирани у складу са академским правилима.

### 4. **Преглед остварених резултата рада кандидата у одређеној научној области**

Кандидат **Марија Д. Милошевић**, мастер биолог, бави се научно-истраживачким радом из уже научне области Физиологија животиња и човека и молекуларна биологија. Резултати научно-истраживачког рада кандидата **Марије Д. Милошевић** публиковани су у виду 29 библиографских јединица: шест радова у научним часописима са SCI листе (M21 – 3 рада и M22 – 3 рада), два рада у националним часописима међународног значаја (M24 – 2), један рад у истакнутом међународном часопису (M52 – 1), 15 саопштења са међународних скупова штампана у изводу (M34 – 15), једно саопштење са скупа националног значаја штампано у целини (M63 – 1), и четири саопштења са скупа националног значаја штампано у изводу (M64 – 4).

#### **Библиографски подаци кандидата Марије Д. Милошевић**

##### **Публиковани радови у врхунским међународним часописима (M21):**

Milošević D. Marija, Paunović G. Milica, Matić M. Miloš, Ognjanović I. Branka, Saičić S. Zorica. Role of selenium and vitamin C in mitigating oxidative stress induced by fenitrothion in rat liver. *Biomedicine & Pharmacotherapy* 106, 2018. 232–238. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.06.132>. ISSN: 0753-3322, IF: 3.743

Milošević D. Marija, Mašković Z. Pavle, Stanković D. Vesna, Paunović G. Milica, Mitić N. Milan, Matić M. Miloš, Ognjanović I. Branka. Protective effects of *Viscum album L.* leaf

extract on chlorpyrifos-induced hepatotoxicity in Wistar rats. *Journal of King Saud University – Science* 34, 2022. 101957. <https://doi.org/10.1016/j.jksus.2022.101957>. ISSN: 1018-3647, IF: 4.011

El-Ashmony M.S. Ranya, Zaghloul S.S. Nouf, Milošević Marija, Mohany Mohamed, Al-Rejaie S. Salim, Abdallah Yasmine, Galal A. Anwar. The biogenically efficient synthesis of silver nanoparticles using the fungus *Trichoderma harzianum* and their antifungal efficacy against *Sclerotinia sclerotiorum* and *Sclerotium rolfsii*. *Journal of Fungi* 8, 2022. 597. <https://doi.org/10.3390/jof8060597>. ISSN: 2309-608X, IF: 5.724

#### **Публиковани радови у истакнутим међународним часописима (M22):**

Milošević D. Marija, Paunović G. Milica, Matić M. Miloš, Ognjanović I. Branka, Saičić S. Zorica. The ameliorating effects of selenium and vitamin C against fenitrothion-induced blood toxicity in Wistar rats. *Environmental Toxicology and Pharmacology* 56, 2017. 204-209. <https://doi.org/10.1016/j.etap.2017.09.016>. ISSN: 1382-6689, IF: 2.776

Matić M. Miloš, Paunović G. Milica, Milošević D. Marija, Ognjanović I. Branka, Saičić S. Zorica. Hematoprotective effects and antioxidant properties of  $\beta$ -glucan and vitamin C against acetaminophen-induced toxicity: an experimental study in rats. *Drug and chemical toxicology* 44, 2021. 302-309. <https://doi.org/10.1080/01480545.2019.1587451>. ISSN: 0148-0545, IF: 3,356

Paunović G. Milica, Matić M. Miloš, Stanković D. Vesna, Milošević D. Marija, Jevtić V. Verica, Trifunović R. Srećko, Ognjanović I. Branka. Evaluation of toxic effects of novel platinum (IV) complexes in female rat liver: Potential protective role of resveratrol. *Cell Biochemistry and Biophysics* 79, 2021. 141-152. <https://doi.org/10.1007/s12013-020-00953-y>. ISSN: 1085-9195, IF: 2.989

#### **Публиковани радови у националним часописима међународног значаја (M24):**

Matić M. Miloš, Obradović D. Ana, Milošević D. Marija, Paunović G. Milica, Ognjanović I. Branka. The effects of Interleukin-6 on viability, redox homeostasis and migration capacity of human placental cells JEG-3 in chemically induced hypoxia. *Kragujevac Journal of Science* 44, 2022. 103-114. <https://doi.org/10.5937/KgJSci2244103M>. ISSN: 1450-9636.

Miloš Matić, Ana Obradović, Milica Paunović, Marija Milošević, Sara Milojević, Nevena Planojević, Branka Ognjanović. The physiological role of interleukin-6 in the placenta and its pathological potential in pregnancy. *Biologia Serbica* 44, 2022. 52-57. doi: 10.5281/zenodo.7075110. ISSN: 2334-6590.

#### **Публикован рад у истакнутом међународном часопису (M52):**

Matić M. Miloš, Milošević D. Marija, Paunović G. Milica, Ognjanović I. Branka, Štajn Š. Andraš, Saičić S. Zorica. Paracetamol-induced changes of haemato-biochemical and oxidative

stress parameters in rat blood: protective role of vitamin C and  $\beta$ -glucan. *Kragujevac Journal of Science* 38, 2016. 135-146. <https://doi.org/10.5937/KgJSci1638135M>. ISSN: 1450-9636.

**Саопштења са међународних скупова штампана у изводу (M34):**

Milošević D. Marija, Paunović G. Milica, Matić M. Miloš, Ognjanović I. Branka, Štajn Š. Andraš, Saičić S. Zorica. Acetaminophen-induced changes of haemato-biochemical and oxidative stress parameters in rat blood: Protective role of vitamin C and  $\beta$ -glucan. Third Congress, REDOX MEDICINE: Reactive species signaling, analytical methods, phytopharmacy, molecular mechanisms of disease. Belgrade, Serbia, September 25-26, 2015. Book of abstracts, p.66. ISBN: 978-86-912893-3-1

Matić M. Miloš, Obradović D. Ana, Milošević D. Marija, Paunović G. Milica, Ognjanović I. Branka, Saičić S. Zorica. Neuropeptide Y induces nitrosative stress and inhibits migration in human choriocarcinoma cell line JEG 3. Serbian Biochemical Society, Sixth Conference, Biochemistry and Interdisciplinarity: Transcending the Limits of Field. Belgrade, Serbia, November 18, 2016. Proceedings, p.133. ISBN: 978-86-7220-081-2

Paunović G. Milica, Matić M. Miloš, Milošević D. Marija, Ognjanović I. Branka, Saičić S. Zorica. Fenitrothion-induced changes of haemato-biochemical and oxidative stress parameters in rat blood: Protective role of selenium and vitamin C. Serbian Biochemical Society, Sixth Conference, Biochemistry and Interdisciplinarity: Transcending the Limits of Field. Belgrade, Serbia, November 18, 2016. Proceedings, p.147. ISBN: 978-86-7220-081-2

Matić M. Miloš, Obradović D. Ana, Paunović G. Milica, Milošević D. Marija, Ušćumlić Gordana, Božić Biljana, Ognjanović Branka, Saičić Zorica, Antiproliferative, antioxidative and antimigratory effects of 3-benzyl-5-isoprpyl-5-phenylhydantoin in human choriocarcinoma cell line JEG-3., Joint Meeting of National Physiological Societies: New Perspectives in Physiological Research-Young Investigator Forum. Subotica, Serbia, May 25-27, 2017. pp. 83-83.

Milošević D. Marija, Paunović G. Milica, Matić M. Miloš, Ognjanović I. Branka, Saičić S. Zorica. Fenitrothion-induced hepatotoxicity in male rats: Protective effects of antioxidants selenium and vitamin C., Joint Meeting of National Physiological Societies: New Perspectives in Physiological Research-Young Investigator Forum. Subotica, Serbia, May 25-27, 2017. pp. 85-85.

Paunović G. Milica, Matić M. Miloš, Milošević, D. Marija, Ognjanović I. Branka, Saičić S. Zorica. Selenium alleviates cisplatin toxicity by preventing oxidative stress and renal damage in rats., Joint Meeting of National Physiological Societies: New Perspectives in Physiological Research-Young Investigator Forum. Subotica, Serbia, May 25-27, 2017. pp. 89-89.

Matić M. Miloš, Obradović D. Ana, Paunović G. Milica, Milošević D. Marija, Ognjanović I. Branka, Saičić S. Zorica. Neuropeptide Y stimulates proliferation and inhibits migration capacity by downregulating iNOS gene expression in human trophoblast cell line JEG-3, FEBS JOURNAL, vol. 284, no. 1, pp. 272-273, 2017.



Milošević D. Marija, Paunović G. Milica, Matić M. Miloš, Mašković Z. Pavle, Obradović D. Ana, Ognjanović I. Branka. Protective effects of *Viscum album* L. leaf extract in blood and heart of rats intoxicated by chlorpyrifos. 6th Meeting of European Section and 7th Meeting of North American Section of the International Academy of Cardiovascular Sciences (IACS): „Cardiometabolic diseases: how new research may lead to new cardioprotective therapy“. Vrnjačka Banja, Serbia, September 11-14, 2019. Abstract book. p. 206. ISBN: 978-86-7760-136-2

Milošević Marija, Mašković Pavle, Matić Miloš, Paunović Milica, Gavrić Jelena, Obradović Ana, Ognjanović Branka. Antioxidative potential of *Viscum album* L. extract in imidacloprid induced hepatotoxicity. Annual meeting SFRR-E 2021, Redox Biology in the 21th Century: A new scientific discipline. Belgrade, Serbia, June 15-18, 2021. Meeting abstracts, p. 129.

Matić Miloš, Obradović Ana, Paunović Milica, Milošević Marija, Ognjanović Branka. The role of interleukin-6 in redox homeostasis and migration capacity in human trophoblast cells JEG-3 under condition of chemically induced hypoxia. Annual meeting SFRR-E 2021, Redox Biology in the 21th Century: A new scientific discipline. Belgrade, Serbia, June 15-18, 2021. Meeting abstracts p. 133.

Matić M. Miloš, Obradović D. Ana, Paunović G. Milica, Milošević D. Marija, Ognjanović I. Branka. Effects of cadmium on oxidative metabolism and motility of human placental cells in chemically-induced hypoxia. Biochemical insights into molecular mechanisms. Serbian Biochemical Society, Tenth conference with international participation. Kragujevac, Serbia, September 24, 2021. Abstract book, p. 89. ISBN: 987-86-7220-108-6

Milojević Sara, Obradović D. Ana, Paunović G. Milica, Milošević D. Marija, Ognjanović I. Branka, Matić M. Miloš. Evaluation of pathophysiological effects of clinical concentrations of proinflammatory interleukin-6 detected in patients with COVID-19 on homeostasis of human trophoblast cells. Biochemical insights into molecular mechanisms. Serbian Biochemical Society, Tenth conference with international participation. Kragujevac, Serbia, September 24, 2021. Abstract book, p. 101. ISBN: 987-86-7220-108-6

Milošević D. Marija, Matić M. Miloš, Paunović G. Milica, Gavrić Jelena, Obradović D. Ana, Ognjanović I. Branka. Testicular toxicity induced by chlorpyrifos and imidacloprid: Comparative study. Biochemical insights into molecular mechanisms. Serbian Biochemical Society, Tenth conference with international participation. Kragujevac, Serbia, September 24, 2021. Abstract book, p. 104. ISBN: 987-86-7220-108-6

Paunović G. Milica, Obradović D. Ana, Milošević D. Marija, Jevtić V. Verica, Ognjanović I. Branka, Matić M. Miloš. Estimation of redox potential of novel Pt(IV) complexes in the blood of rats. Biochemical insights into molecular mechanisms. Serbian Biochemical Society, Tenth conference with international participation. Kragujevac, Serbia, September 24, 2021. Abstract book, p. 121. ISBN: 987-86-7220-108-6

Matić Miloš, Obradović Ana, Paunović Milica, Milošević Marija, Milojević Sara, Planojević Nevena, Ognjanović Branka. The physiological role of interleukin-6 in placenta and its pathological potential in pregnancy. Serbian Biochemical Society, Eleventh Conference,

Scientific meeting of an international character. „Amazing Biochemistry“. Novi Sad, Serbia, September 22-23, 2022. Abstract Book, p.35. ISBN: 978-86-7220-124-6 (FOC)

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

Marija Milošević, Miloš Matić, Milica Paunović, Pavle Mašković, Branka Ognjanović. Hepatotoksični i hematotoksični efekti imidakloprida kod mužjaka i ženki pacova Wistar albino. XXV savetovanje o biotehnologiji. Čačak, Srbija, 13-14. mart 2020. Zbornik radova. p. 609-616. ISBN: 978-86-87611-74-0

**Саопштење са скупа националног значаја штампано у изводу (M64):**

Milošević D. Marija, Paunović G. Milica, Gavrić Jelena, Matić M. Miloš, Ognjanović I. Branka, Saičić S. Zorica. Oksidativni stres indukovан bakrom i uloga helirajućih agenasa kao antioksidanata. Drugi kongres biologa Srbije, osnovna i primenjena istraživanja, metodika nastave. Kladovo, Srbija, Septembar 25-30, 2018. Knjiga sažetaka, p.161. ISBN: 978-86-81413-08-1

Milošević Marija, Mašković Pavle, Matić Miloš, Paunović Milica, Gavrić Jelena, Obradović Ana, Ognjanović Branka. Hepatoprotektivni potencijal ekstrakta lista imele (*Viscum album L.*) kod oštećenja jetre pacova indukovanim hlорpirifosom. Treći kongres biologa Srbije, osnovna i primenjena istraživanja, metodika nastave, sa međunarodnim učešćem. Zlatibor, Septembar 21-25, 2022. Knjiga sažetaka, p. 372. ISBN: 978-86-81413-09-8

Paunović Milica, Matić Miloš, Obradović Ana, Milošević Marija, Jevtić Verica, Ognjanović Branka. Efekti resveratrola na redoks status eritrocita pacova tretiranih sa tetrahlorido(O,O'-dibutil-etilendiamin-N,N'-di-S,S-(2,2' dibenzil)acetat)-platina(IV) kompleksom. Treći kongres biologa Srbije, osnovna i primenjena istraživanja, metodika nastave, sa međunarodnim učešćem. Zlatibor, Septembar 21-25, 2022. Knjiga sažetaka, p. 376. ISBN: 978-86-81413-09-8

Matić Miloš, Obradović Ana, Paunović Milica, Milojević Sara, Milošević Marija, Ognjanović Branka. Fiziološke uloge interleukina-6 u trofoblastima i patofiziološke implikacije. Treći kongres biologa Srbije, osnovna i primenjena istraživanja, metodika nastave, sa međunarodnim učešćem. Zlatibor, Septembar 21-25, 2022. Knjiga sažetaka, p. 345. ISBN: 78-86-81413-09-8

**5. Оцена о испуњености обима и квалитета докторске дисертације у односу на пријављену тему**

На основу прегледаног рукописа докторске дисертације, Комисија је утврдила да планирани обим и циљеви истраживања, научни садржај рада, предмет и примењена методологија, као и представљени резултати и њихов значај са становишта актуелности у области Биологије, у потпуности одговарају пријављеној теми „Ефекти екстраката биљне врсте *Viscum album L.* на токсичност инсектицида хлорпирифоса и имидаклоприда код различитих експерименталних модел система“, а добијени

резултати представљају и оригинални научни допринос у ужој научној области Физиологија животиња и човека и молекуларна биологија.

## 6. Научни резултати докторске дисертације

Резултати научно-истраживачког рада кандидата у оквиру теме докторске дисертације под насловом „Ефекти екстраката биљне врсте *Viscum album* L. на токсичност инсектицида хлорпирифоса и имидаклоприда код различитих експерименталних модел система“ публиковани су у виду шест библиографских јединица, и то један рад у научном часопису са SCI листе (M21 – 1), три саопштења на међународним скуповима штампана у изводу (M34 – 3), једно саопштење са скупа националног значаја штампано у целини (M63 – 1) и једно саопштење са скупа националног значаја штампано у изводу (M64 – 1).

### Публикован рад у врхунском међународном часопису (M21):

Milošević D. Marija, Mašković Z. Pavle, Stanković D. Vesna, Paunović G. Milica, Mitić N. Milan, Matić M. Miloš, Ognjanović I. Branka. Protective effects of *Viscum album* L. leaf extract on chlorpyrifos-induced hepatotoxicity in Wistar rats. *Journal of King Saud University – Science* 34, 2022. 101957. <https://doi.org/10.1016/j.jksus.2022.101957>. ISSN 1018-3647, IF: 4.011 M21

### Саопштења са међународних скупова штампана у изводу (M34):

Milošević D. Marija, Paunović G. Milica, Matić M. Miloš, Mašković Z. Pavle, Obradović D. Ana, Ognjanović I. Branka. Protective effects of *Viscum album* L. leaf extract in blood and heart of rats intoxicated by chlorpyrifos. 6th Meeting of European Section and 7th Meeting of North American Section of the International Academy of Cardiovascular Sciences (IACS): „Cardiometabolic diseases: how new research may lead to new cardioprotective therapy“. Vrnjačka Banja, Serbia, September 11-14, 2019. Abstract book. p. 206. ISBN: 978-86-7760-136-2

Milošević Marija, Mašković Pavle, Matić Miloš, Paunović Milica, Gavrić Jelena, Obradović Ana, Ognjanović Branka. Antioxidative potential of *Viscum album* L. extract in imidacloprid-induced hepatotoxicity. Annual meeting SFRR-E 2021, Redox Biology in the 21th Century: A new scientific discipline. Belgrade, Serbia, June 15-18, 2021. Meeting abstracts, p. 129.

Milošević D. Marija, Matić M. Miloš, Paunović G. Milica, Gavrić Jelena, Obradović D. Ana, Ognjanović I. Branka. Testicular toxicity induced by chlorpyrifos and imidacloprid: Comparative study. Biochemical insights into molecular mechanisms. Serbian Biochemical Society, Tenth conference with international participation. Kragujevac, Serbia, September 24, 2021. Abstract book, p. 104.

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

Milošević Marija, Matić Miloš, Paunović Milica, Mašković Pavle, Ognjanović Branka. Hepatotoksični i hematotoksični efekti imidakloprida kod mužjaka i ženki pacova Wistar albino. XXV savetovanje o biotehnologiji. Čačak, Srbija, 13-14. mart 2020. Zbornik radova. p. 609-616. ISBN: 978-86-87611-74-0

**Саопштење са скупа националног значаја штампано у изводу (M64):**

Milošević Marija, Mašković Pavle, Matić Miloš, Paunović Milica, Gavrić Jelena, Obradović Ana, Ognjanović Branka. Hepatoprotektivni potencijal ekstrakta lista imele (*Viscum album* L.) kod oštećenja jetre pacova indukovanim hlорpirifosom. Treći kongres biologa Srbije, osnovna i primenjena istraživanja, metodika nastave, sa međunarodnim učešćem. Zlatibor, Septembar 21-25, 2022. Knjiga sažetaka, p. 372. ISBN: 978-86-81413-09-8

**7. Примењивост и корисност резултата у теорији и пракси**

Последњих година, интензивно се изучавају антиоксиданти пореклом из природних ресурса, а највећим делом из биљака, са циљем да се умање оксидативна оштећења узрокована различитим полутантима. Природни антиоксиданти поседују и извесне предности у односу на синтетичке, а то је да се могу добити лако и економично, а уз мало или нимало нежељених ефеката. С тим у вези, резултати ове докторске дисертације имају значајан допринос у сагледавању хемијског састава и антиоксидативног потенцијала екстракта беле имеле, али и доминантних биолошки активних једињења која се у њој могу идентификовати. С обзиром на резултате који су показани у овој дисертацији, а односе се на протективне ефекте испитиваног екстракта, отварају се бројне могућности у погледу њене терапеутске примене против тровања различитим полутантима, али и у лечењу метаболичких и других болести. Резултати доприносе и објашњавању токсичних ефеката два највише коришћена инсектицида из различитих класа, органофосфата - хлорпирифоса (CPF) и неоникотиноида - имидаклоприда (IMI). Утврђено је код различитих експерименталних модел система у *in vitro* и у *in vivo* третманима, да ови инсектициди могу испољити токсичне ефекте који зависе од примењене дозе, њиховог токсичног потенцијала, токсикокинетичких и токсикодинамичких особина, као и од хемијских карактеристика. Због повећане производње хране и смањења штеточина и болести, њихова велика и нерационална примена у пољопривреди може довести до ризика не само за људско здравље, већ и за нециљне организме и животну средину. Добијени резултати су од великог значаја у погледу очувања животне средине и заштите здравља људи, као и за област истраживања.

## 8. Начин презентовања резултата научној јавности

Резултати научно-истраживачког рада кандидата представљени су у оквиру докторске дисертације под насловом „Ефекти екстраката биљне врсте *Viscum album L.* на токсичност инсектицида хлорпирифоса и имидаклоприда код различитих експерименталних модел система“, као и у виду научних радова публикованих у међународним часописима и зборницима са научних скупова. Текст докторске дисертације је написан на 188 страна, садржи седам поглавља и укључује 27 слика, 29 табела, 19 графика и литературу коју чини 495 библиографских јединица.

Резултати ће бити презентовани и на јавној одбрани докторске дисертације, након прихватања овог извештаја од стране Наставно-научног већа Природно-математичког факултета и Већа за природно-математичке науке Универзитета у Крагујевцу.

## ЗАКЉУЧАК И ПРЕДЛОГ КОМИСИЈЕ

На основу прегледаног рукописа и достављеног материјала, Комисија сматра да докторска дисертација кандидата **Марије Д. Милошевић**, мастер биолога, под називом „Ефекти екстраката биљне врсте *Viscum album* L. на токсичност инсектицида хлорпирифоса и имидаклоприда код различитих експерименталних модел система“ представља оригиналан научни рад из уже научне области Физиологија животиња и човека и молекуларна биологија, урађен под менторством проф. др Бранке Огњановић, редовног професора Природно-математичког факултета Универзитета у Крагујевцу.

У овој докторској дисертацији испитивани су прооксидативни ефекти органосфатног инсектицида хлорпирифоса и неоникотиноидног инсектицида имидаклоприда у *in vitro* и *in vivo* условима, као и антиоксидативни потенцијал екстраката беле имеле коришћењем савремених експерименталних метода. Добијени резултати представљају значајан научни допринос са потенцијалном применом у пракси. Квалитет научних резултата ове дисертације верификован је њиховом публикацијом у научном часопису са SCI листе (M21 – 1), три саопштења на међународним скуповима штампаним у изводу (M34 – 3), једног саопштења са скупа националног значаја штампаног у целини (M63 – 1) и једног саопштења са скупа националног значаја штампаног у изводу (M64 – 1).

Комисија сматра да су испуњени сви научни, стручни и административни услови за прихватање наведене докторске дисертације као оригиналног научног рада. На основу наведених чињеница, предлажемо Наставно-научном већу Природно-математичког факултета и Већу за природно-математичке науке Универзитета у Крагујевцу да прихвати докторску дисертацију кандидата **Марије Д. Милошевић** и спроведе даљу процедуру у циљу одобравања одбране докторске дисертације.

У Крагујевцу, 21.04.2023.

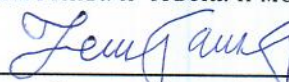
Чланови комисије



др **Павле Машковић**, редовни професор  
Универзитет у Крагујевцу, Агрономски факултет у Чачку,  
ужа научна област: Примењена хемија  
(председник комисије)



др **Милош Матић**, ванредни професор  
Универзитет у Крагујевцу, Природно-математички факултет  
ужа научна област: Физиологија животиња и човека и молекуларна биологија



др **Јелена Гаврић**, виши научни сарадник  
Универзитет у Београду, Институт за биолошка истраживања „Синиша Станковић“ -  
Институт од националног значаја за Републику Србију

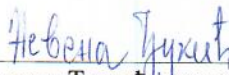
Већу катедре Института за биологију и екологију  
Природно-математички факултет, Универзитет у Крагујевцу

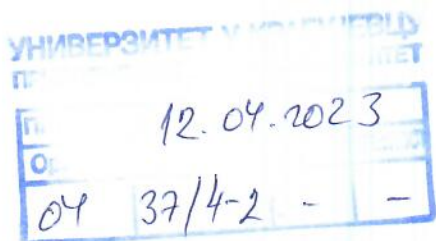
**Предмет:** Мишљење руководиоца ДАСБ о Извештају Комисије за оцену и одбрану докторске дисертације кандидата **Марије Д. Милошевић**

На основу увида у писани материјал Извештаја Комисије за оцену и одбрану докторске дисертације под насловом „Ефекти екстраката биљне врсте *Viscum album L.* на токсичност инсектицида хлорпирифоса и имидаклоприда код различитих експерименталних модел система“, кандидата Марије Д. Милошевић, студента ДАС Биологије, обавештавам вас да Извештај задовољава критеријуме прописане Законом о високом образовању, Правилником о докторским академским студијама Природно-математичког факултета Универзитета у Крагујевцу и Правилником о пријави, изради и одбрани докторске дисертације на Природно-математичком факултету Универзитета у Крагујевцу

У Крагујевцу,  
21. 04. 2023. године

Руководилац ДАС Биологије

  
др Невена Ђукић, редовни професор



УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ  
ПРИРОДНО-МАТЕМАТИЧКИ ФАКУЛТЕТ  
ДЕКАНУ ФАКУЛТЕТА

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

НАЗИВ ДИСЕРТАЦИЈЕ	Ефекти екстраката биљне врсте <i>Viscum album</i> L. на токсичност инсектицида хлорпирифоса и имидаклоприда код различитих експерименталних модел система	
Кандидат	Марија Д. Милошевић	
Ментор	Проф. др Бранка Огњановић	
Датум пријема потпуног извештаја о провери оригиналности докторске дисертације, односно докторског уметничког пројекта	11.04.2023.	

Оцена извештаја о провери оригиналности докторске дисертације:

1. Као ментор наведене докторске дисертације, изјављујем да је докторска дисертација оригинално дело, тј. да представља резултат рада докторанда Марије Д. Милошевић.
2. Изјављујем да су у наведеној докторској дисертацији поштована академска правила цитирања и навођења извора, што потврђује и попис литературе који садржи 495 референци, уредно цитираних у тексту дисертације.
3. Софтвером којим је извршена провера оригиналности утврђено је да у докторској дисертацији подударане текста износи 3%. Овај степен подударности је искључиво последица цитата, општих података о установи, као и понављања устаљених израза у оквиру методологије, који су опште прихваћени за одговарајуће методе истраживања. Софтвер је такође регистровао подударност библиографских података у делу навођења коришћене литературе. С обзиром да највећи делови докторске дисертације немају подударане са текстовима других аутора и представљају резултат оригиналног рада докторанда, изјављујем да се може констатовати да аутоматском претрагом није утврђено постојање плагијаризма.

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

Датум  
12.04.2023.год.

ПОТПИС МЕНТОРА

Проф. др Бранка Огњановић