

Институти сагласи
Др. Станковић

ПРИМЉЕНО: 20.03.2020		
Срп. јед.		
04	170/2	- -

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

На седници Наставно-научног већа Природно-математичког факултета, Универзитета у Крагујевцу одржаној 29.01.2020. године (број одлуке 80/IX-1), предложени смо, а на седници Већа за природно-математичке науке одржаној 12.02.2020.године (број одлуке IV-01-90/15) изабрани смо за чланове Комисије за подношење извештаја за оцену научне заснованости теме и испуњености услова кандидата за израду докторске дисертације под називом: „**Промене у геному лимфоцита периферне крви пацијената са кардиоваскуларним болестима: фактори ризика и протективни ефекат гљиве *Lenzites betulinus* (L.) Fr.**“ кандидата Јоване Тубић Вукајловић. Комисија је у следећем саставу:

1. Др Оливера Милошевић-Ђорђевић, редовни професор – ментор рада
Универзитет у Крагујевцу, Природно-математички факултет
Ужа научна област: Генетика и еволуција
2. Др Гордана Јоксић, научни саветник - председник комисије
Институт за нуклеарне науке Винча, Београд
Научна област: Биологија, ужа научна област: Генетичка токсикологија
3. Др Дарко Грујичић, доцент– члан комисије
Природно-математички факултет, Универзитет у Крагујевцу
Ужа научна област: Генетика и еволуција

На основу података којима располажемо достављамо следећи

ИЗВЕШТАЈ

1. Научни приступ проблему предложеног нацрта докторске дисертације и процена научног доприноса крајњег исхода рада

Кардиоваскуларне болести (КВБ) представљају водећи узрок обољевања и умирања савременог човека и водећи су јавно-здравствени проблем у свету и код нас. Према подацима Светске здравствене организације, у 2016.години од болести срца и крвних судова умрло је око 17,7 милиона људи, што представља 31% свих смртних исхода у

свету. Предвиђа се да ће након 2020. године у свету од последица КВБ умирати око 25 милиона људи годишње, од чега око 11 милиона од исхемијске болести срца која је нарочито изражена у земљама у развоју и у земљама које се налазе у периоду транзиције. Према подацима Института за јавно здравље Србије „Др Милан Јовановић Батут“ из 2018. године, више од половине (53,3%) свих смртних случајева у Републици Србији било је последица КВБ.

Истраживања у оквиру ове докторске дисертације ће се састојати из два дела. Први део ће бити посвећениспитивању геномске нестабилности у лимфоцитима периферне крви пацијената са КВБ, као и његове повезаности са факторима ризика за настанак КВБ, док ће други део истраживања бити испитивање протективног дејства гљиве *Lenzites betulinus* код поменутих пацијената. Промене у генетичком материјалу лако се детектују и квантификују у хуманим лимфоцитима периферне крви, а анализа геномске нестабилности (хромозомске аберације и промене на нивоу молекула ДНК) се данас успешно користи у мониторинг студијама у процени ризика за оболевање од различитих КВБ. Добијени резултати би били употребљени у научне сврхе и публиковани у међународним часописима.

Веза са досадашњим истраживањем

У литератури, бројне студије су показале повећање генетских оштећења у лимфоцитима периферне крви код пацијената са КВБ. У настанку промена у наследном материјалу код тих пацијената значајно место заузимају генетска предиспозиција и интеракција са низом еколошких (ендогених и егзогених) фактора. Међу факторима ризика предиспозитивним за КВБ су хипертензија, гојазност, хиперлипидемија, стрес, пушење, године старости, пол и породична анамнеза. Такође, у литератури постоје подаци о позитивном терапеутском ефекту гљиве *Lenzites betulinus* код КВБ, због чега је и изабрана за детаљније испитивање њених ефеката у оквиру ове докторске дисертације.

2. Образложење предмета, метода и циља који уверљиво упућује да је предложена тема од значаја за развој науке.

Предмет, циљеви и хипотезе ове дисертације обухватају следеће:

Предмет и циљ научног истраживања кандидата је испитивање хромозомских и ДНК оштећења у лимфоцитима периферне крви код пацијената са КВБ, и то код две подгрупе: акутни коронарни синдром пре и после коронарографије и срчана инсуфицијенција.

Такође, предмет истраживања у оквиру предложене теме за докторску дисертацију је *in vitro* испитивање дејства екстраката гљиве *Lenzites betulinus* (L.) Fr. код пацијената са КВБ.

Постављене су следеће хипотезе:

- Особе са КВБ могу испољити већа оштећења на нивоу хромозома и ДНК у односу на здраве особе.
- Пацијенти који су подвргнути коронарографији могу имати повећане фреквенце оштећења генома од њихових фреквенци пре интервенције, пошто се током те дијагностичке методе, којом се помоћу ренгенских зрака и уз помоћ радиолошког контрастног средства, приказују коронарне артерије.
- Фактори ризика (пол, године старости, породична анамнеза, хипертензија, хиперхолестеролемија, гојазност, пушење, професионална изложеност агенсима, терапија и доза зрачења при коронарографији) могу утицати на испољавање промена у геному лимфоцита периферне крви пацијената са КВБ.
- Гљива *Lenzites betulinus* захваљујући биохемијском саставу може показати протективно дејство код особа са повећаним геномским оштећењем.

Методe истраживања:

- Анализирани узорак ће сачињавати 90 особа: 60 оболелих од КВБ (30 са акутним коронарним синдромом и то пре и после коронарографије и 30 са срчаном инсуфицијенцијом) и 30 здравих особа (контролни узорак).
- Пацијентима ће се узимати по 5 мкрви из кубиталне вене на надлактици.
- Студија је одобрена од стране Етичког одбора Клиничког центра Крагујевац (број одлуке 01/18/4927).
- Истраживање ће се заснивати на анализи фреквенце промена у геному лимфоцита периферне крви на нивоу микронуклеуса (цитокинезис-блок микронуклеус тестом) и на нивоу молекула ДНК (комет тестом) код особа са КВБ и здравих особа.
- Други део студије биће узорковање и лабораторијска обрада прикупљеног материјала гљиве. Припрема екстраката гљиве коришћењем различитих растварача (вода, ацетон и етанол) помоћу вакум ротационог упаривача.

- *In vitro* студија ефекта екстракта гљиве *Lenzites betulinus* у лимфоцитима периферне крви код оболелих од КВБ и здравих. Анализа ће се спровести употребом микронуклеус и комет теста.
- Испитивање квантитативно-квалитативног садржаја биолошки активних једињења екстракта гљиве *Lenzites betulinus* биће утврђен помоћу спектрометријских и хроматографских анализа.
- За статистичку обраду података кандидат ће користити SPSS пакет. Резултати ће се сматрати статистички значајним уколико је $p < 0,005$, $p < 0,01$ или $p < 0,001$.

Основни садржај докторске дисертације:

Ова докторска дисертација ће садржати следећа поглавља: Увод, Циљ истраживања, Материјал и методе, Резултати, Дискусија, Закључци и Литература. У Уводу ће бити приказана актуелна истраживања која су у блиској вези са темом докторске дисертације, као и упоредни преглед литературе из дате области. Након дефинисања циљева истраживања, у поглављу Материјал и методе биће детаљно објашњене методе примењене у експерименталном делу истраживања. Добијени резултати ће бити приказани табеларно, графички или сликовито у поглављу Резултати. Поглавље Дискусија ће садржати дискусију и објашњење добијених резултата уз поређење са савременим литературним подацима. На основу добијених резултата у оквиру истраживања спроведених у оквиру ове докторске дисертације, биће постављени појединачни и општи закључци. Списак литературних извора повезаних са истраживањима представљеним у докторској дисертацији биће дати у поглављу Литература.

3. Образложење теме за израду докторске дисертације која омогућава закључак да је у питању оригинална идеја или оригиналан начин анализирања проблема.

Предмет истраживања ове докторске дисертације је актуелан, али недовољно истражен. Резултати ће значајно унапредити знања о геномској нестабилности и факторима ризика код пацијената са КВБ, као и о биолошком ефекту испитиване гљиве.

Закључујемо да је предложена тема „Промене у геному лимфоцита периферне крви пацијената са кардиоваскуларним болестима: фактори ризика и протективни ефекат гљиве *Lenzites betulinus* (L.) Fr.“ кандидата Јоване Тубић Вукајловић оригинална идеја. Очекивани резултати могу бити научно верификовани и публиковани у међународним научним часописима и на научним скуповима.

4. Усклађеност дефиниције предмета истраживања, основних појмова, предложене хипотезе, извора података, метода анализе са критеријумима науке уз поштовање научних принципа у изради коначне верзије докторске дисертације.

Кандидат Јована Тубић Вукајловић ће у изради коначне верзије докторске дисертације обухватити све елементе савременог научно-истраживачког начина рада, поштујући основне критеријуме науке и научних принципа.

Први део истраживања биће припремни и подразумеваће прикупљање узорка гљиве *Lenzites betulinus*, њену идентификацију, сушење и млевење, затим екстракцију помоћу различитих растварача. Детаљно ће бити прикупљени литературни подаци о биолошким активностима и биохемијском саставу те или сродне гљиве, са посебним освртом на терапеутски ефекат. Наредни корак биће избор одговарајућих пацијената са дијагностикованом једном од две КВБ, као и контролних здравих особа. Експериментална студија имаће за циљ да се применом валидног цитогенетичког теста за детекцију хромозомских аберација – микронуклеус теста, као и валидног теста за детекцију промена на нивоу молекула ДНК – комет теста на лимфоцитима периферне крви, утврди ниво оштећења наследног материјала на узорку од 60 пацијената оболелих од КВБ и 30 здравих пацијената. Током израде докторске дисертације узорак ће се анализирати у односу на: године старости, пол, телесну висину и тежину, крвну групу по АБО систему, биохемијске параметре, терапију лековима, дозу зрачења при коронарографији као и њихов утицај на испољавање болести. Поред ових анализа, потребно је да се испита и хемијски састав гљиве, како би се повезао са њеним дејством на лимфоците пацијената у *in vitro* студији дисертације. Након завршених експерименталних истраживања, уследила би статистичка обрада резултата применом SPSS пакета. Резултати добијени у дисертацији даће одговор о променама у геному лимфоцита оболелих особа од КВБ, као и о биолошком ефекту испитиване гљиве. Добијени резултати ће пружити информацију о потенцијалним ризичним факторима промена генома и могућност превенције болести, а све у циљу смањења иначе повећаног броја оболелих од КВБ.

5. Предложени ментор израде докторске дисертације

Институт за биологију и екологију Природно-математичког факултета Универзитета у Крагујевцу је за ментора ове дисертације предложио др Оливеру Милошевић-Ђорђевић, редовног професора Природно-математичког факултета, Универзитета у Крагујевцу.

Редовни професор Оливера Милошевић-Ђорђевић се активно бави научно-истраживачким радом из уже научне области Генетика и еволуција. Има публиковане радове у реномираним научним часописима и већи број саопштења на међународним и националним скуповима.

Имајући у виду циљеве и очекиване резултате ове докторске дисертације, као и поље истраживања предложеног ментора, сматрамо да др Оливера Милошевић-Ђорђевић испуњава Законом и одговарајућим Правилником Универзитета у Крагујевцу предвиђене услове да буде ментор ове докторске дисертације.

6. Научна област дисертације

Предложена тема докторске дисертације припада научној области Биологија, а ужој научној области Генетика и еволуција.

7. Научна област чланова комисије

Ментор и предложени чланови комисије се баве научно-истраживачким радом у областима релевантним за тему предложене докторске дисертације. Сви чланови комисије имају већи број радова објављених у међународним часописима и завидно искуство у образовању научног подмлатка у својим институцијама.

Састав комисије је следећи:

1. Др Оливера Милошевић-Ђорђевић, редовни професор – ментор рада
Универзитет у Крагујевцу, Природно-математички факултет
Ужа научна област: Генетика и еволуција
2. Др Гордана Јоксић, научни саветник - председник комисије
Институт за нуклеарне науке Винча, Београд
Научна област: Биологија, ужа научна област: Генетичка токсикологија
3. Др Дарко Грујичић, доцент – члан комисије
Природно-математички факултет, Универзитет у Крагујевцу
Ужа научна област: Генетика и еволуција

8. Кратка биографија кандидата

Јована М. Тубић Вукајловић је рођена 27.11.1992. године, у Крагујевцу. Завршила је основну школу „Јован Поповић“ 2007. године. Медицинску школу са домом ученика „Сестре Нинковић“ је завршила 2011. године, а исте године се уписала на Дипломске

академске студије Биологијена Природно-математичком факултету, Универзитета у Крагујевцу. Студије је завршила 2015. године са просечном оценом 8,33. Мастер академске студије Биологије, Модул молекуларни биолог, уписала је 2015. године на Природно-математичком факултету, Универзитета у Крагујевцу. Завршни рад на Мастер академским студијама, на тему „Испитивање генотоксичног потенцијала ацетонског екстракта гљиве *Hydnum repandum* in vitro“ успешно је одбранила 29. 09. 2016. године, са оценом 10 на завршном раду и стекла академско звање Мастер биолог – молекуларни биолог. Мастер академске студије је завршила у предвиђеном року, са просечном оценом 9,67.

Докторске академске студије Биологије уписала је школске 2016/2017. године, као буџетски студент, на Природно-математичком факултету Универзитета у Крагујевцу. Успешно је положила испите предвиђене планом и програмом докторских академских студија са просечном оценом 9,83. У периоду од 2017. до 2019. године, била је стипендиста-докторанд Министарства просвете, науке и технолошког развоја Републике Србије(број уговора 451-03-1629/2017-14/ев. број 2220), у научној области Биотехнологија и пољопривреда. Као стипендиста је ангажована на пројекту “Преклиничка испитивања биоактивних супстанци”, под евиденционим бројем ИИИ41010, финансираног од стране Министарства просвете, науке и технолошког развоја Републике Србије. Кандидат, Јована Тубић Вукајловић је 17. 05. 2017. године изабрана у звање истраживач-приправник за научну област Биологија на Институту за биологију и екологију на Природно-математичком факултету, Универзитета у Крагујевцу, на три године. Од 06.06.2019. године је запослена као истраживач-приправник у оквиру пројекта ИИИ41010 на Природно-математичком факултету, Универзитета у Крагујевцу.

У оквиру свог опредељења за научни рад и усавршавање, изабрала је ужу научну област Генетика и еволуција и започела свој научно-истраживачки рад у Лабораторији за генетику Института за биологију и екологију Природно-математичког факултета, под туторством проф. др Оливере Милошевић-Ђорђевић, редовног професора Природно-математичког факултета Универзитета у Крагујевцу. У оквиру истраживачког рада била је ангажована у прегледу литературе потребне за реализацију научних експеримената; у извођењу експеримената у Лабораторији за генетику; у припреми научних радова за објављивање у научним часописима и на научним скуповима. Такође, била је ангажована

у извођењу практичне наставе из предмета Основи генетике са генотоксикологијом на Основним академским студијама Екологије, школске 2017/2018, 2018/2019 и 2019/2020 године и Цитогенетика на Основним академским студијама Биологије, школске 2019/2020 на Природно-математичком факултету, Универзитета у Крагујевцу. На основу мишљења студената о квалитету наставе Јоване Тубић Вукајловић, кандидат је остварио одличне резултате у квалитету наставе, о чему говоре оцене студената – 4,93 за период 2018/2019 (на скали оцењивања од 1 до 5).

9. Преглед научно-истраживачког рада кандидата

Резултати научно-истраживачког рада кандидата Јоване Тубић Вукајловић објављени су у научним часописима међународног значаја из категорије М22 – 1 рад и М23 – 1 рад и као саопштења на националним научним скуповима из категорије М64 – 6 саопштења).

Радови објављени у научним часописима међународног значаја (М20):

1. Mihaljević O, Živančević-Simonović S, Milošević-Djordjević O, Jovanović D, Todorović Ž, Grujičić D, Radović Jakovljević M, **Tubić J**, Marković A, Paunović M, Stanojević-Pirković M, Marković S. Apoptosis and genome instability in children with autoimmune diseases. *Mutagenesis*. 2018,33 (5-6): 1–7. M22; IF₂₀₁₈=2,898; ISSN 0267-8357; DOI: 10.1093/mutage/gey037
2. **Tubić J**, Grujičić D, Radović Jakovljević M, Ranković B, Kosanić M, Stanojković T, Ćirić A, Milošević-Djordjević O. Investigation of biological activities and secondary metabolites of *Hydnum repandum* acetone extract. *Farmacia*. 2019,67 (1): 174-183. M23; IF₂₀₁₈ = 1,527; ISSN 0014-8237; DOI: 10.31925/farmacia.2019.1.24

Саопштења објављена на скуповима националног значаја штампани у изводу (М64):

1. **Tubić J**, Marković A, Radović Jakovljević M, Ćirić A, Grujičić D, Ranković B, Kosanić M, Stanojković T, Milošević-Đorđević O. Chemical composition and biological activities of acetone extracts of *Hydnum repandum* and *Craterellus cornucopioides* mushrooms. Book of Abstracts of First Congress of Molecular Biologists of Serbia (CoMBoS) with international participation, Belgrade, Serbia. 2017, Book of Abstracts, pp. 84. ISBN 978-86-7078-136-8.
2. **Tubić J**, Marković A, Ranković B, Kosanić M, Djelić N, Radaković M, Grujičić D, Milošević-Djordjević O. Comet test u detekciji antigenotoksičnog efekta etanolskog ekstrakta gljive *Lactarius piperatus*. Drugi kongres biologa Srbije, Kladovo. 2018, Knjiga sažetaka, str. 135. ISBN 978-86-81413-08-1.

3. Marković A, **Tubić J**, Stanković M, Radović Jakovljević M, Grujičić D, Marinković D, Milošević-Djordjević O. Antimutageni efekat biljaka *Teucrium arduini* i *Teucrium flavum* u humanim limfocitima periferne krvi tretiranim mitomicinom C *in vitro*. Drugi kongres biologa Srbije, Kladovo. 2018, Knjiga sažetaka, str. 131. ISBN978-86-81413-08-1.
4. **Tubić J**, Milošević-Djordjević O, Marković A, Grujičić D, Topuzović M, Čomić Lj, Radojević I. *Najasmarina* extract protects against mitomycin C-increased mutagenicity in human lymphocytes *in vitro*. 6. Congres of the Serbian Genetic Society. Vrnjačka Banja, Serbia. 2019, Book of Abstracts 03-09, pp 122. ISBN 978-86-87109-15-5.
5. Radović Jakovljević M, Marković A, **Tubić J**, Grujičić D, Stanković M, Vuković N, Vukić M, Milutinovic M, Milošević-Djordjević O. Cytotoxic and genotoxic properties of plant *Artemisia vulgaris* L. 6. Congres of the Serbian Genetic Society. Vrnjačka Banja, Serbia. 2019, Book of Abstracts 03-10, pp 123. ISBN 978-86-87109-15-5.
6. Marković A, **Tubić J**, Grujičić D, Radojević I, Raković I, Djelić G, Mihailović N, Milošević-Djordjević O. Evaluation of the genotoxic effect of methanolic extracts of different parts of *Achillea ageratifolia* var. *serbica*. 6. Congres of the Serbian Genetic Society. Vrnjačka Banja, Serbia. 2019, Book of Abstracts 03-11, pp 124. ISBN 978-86-87109-15-5.

ЗАКЉУЧАК

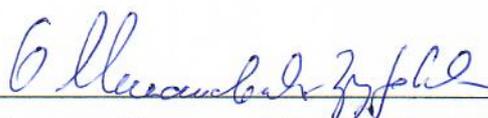
На основу наведених чињеница закључујемо да је предложена тема докторске дисертације „Промене у геному лимфоцита периферне крви пацијената са кардиоваскуларним болестима: фактори ризика и протективни ефекат гљиве *Lenzites betulinus* (L.) Fr.“ добро дефинисана, актуелна и заснована на савременим научним сазнањима. Сматрамо да кандидат **Јована Тубић Вукајловић** испуњава све услове за успешан рад и реализацију наведене теме. За ментора дисертације предлагемо проф др Оливеру Милошевић-Ђорђевић, редовног професора Природно-математичког факултета, Универзитета у Крагујевцу.

Предлаже се Наставно-научном већу Природно-математичког факултета и Већу за природно-математичке науке у Крагујевцу, да усвоји извештај о научној заснованости теме и подобности кандидата Јоване Тубић Вукајловић и спроведе даљи поступак за реализацију предложене докторске дисертације.

У Крагујевцу

18. 03. 2020.

КОМИСИЈА



Др Оливера Милошевић-Ђорђевић, редовни професор – ментор рада, Универзитет у Крагујевцу, Природно-математички факултет. Ужа научна област: Генетика и еволуција



Др Гордана Јоксић, научни саветник - председник комисије, Институт за нуклеарне науке Винча, Београд. Научна област: Биологија, ужа научна област: Генетичка токсикологија



Др Дарко Грујичић, доцент – члан комисије, Природно-математички факултет, Универзитет у Крагујевцу. Ужа научна област: Генетика и еволуција