

**НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ
ПРИРОДНО-МАТЕМАТИЧКОГ ФАКУЛТЕТА У КРАГУЈЕВЦУ**

и

**ВЕЋУ ЗА ПРИРОДНО-МАТЕМАТИЧКЕ НАУКЕ
УНИВЕРЗИТЕТА У КРАГУЈЕВЦУ**

На седници Већа за природно-математичке науке Универзитета у Крагујевцу одржаној 19.2.2025. године (број одлуке: IV-01-70/13) одређени смо за чланове Комисије за оцену и одбрану докторске дисертације под насловом: „Промене у геному лимфоцита периферне крви пацијената са кардиоваскуларним болестима: фактори ризика и протективни ефекат гљиве *Lenzites betulinus* (L.) Fr.”, кандидата Јоване М. Тубић Вукајловић, студента докторских академских студија биологије, за коју је именован ментор проф. др Оливера Милошевић-Ђорђевић, редовни професор.

На основу података којима располажемо достављамо следећи:

**ИЗВЕШТАЈ
О ОЦЕНИ УРАЂЕНЕ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ**

1. Подаци о докторској дисертацији
1.1. Наслов докторске дисертације:
Промене у геному лимфоцита периферне крви пацијената са кардиоваскуларним болестима: фактори ризика и протективни ефекат гљиве <i>Lenzites betulinus</i> (L.) Fr.
1.2. Опис докторске дисертације (навести кратак садржај са знаком броја страница, поглавља, слика, шема, графикона, једначина и референци) (до 500 карактера):
Докторска дисертација кандидата Јоване М. Тубић Вукајловић је написана на 155 страна и садржи 31 слику, 29 табела, 34 графикона и 272 референце. Садржи следећа поглавља: Увод, Циљ рада, Материјал и методе рада, Резултати истраживања, Дискусија, Закључци, Литература и Прилози. Докторска дисертација је из научне области Биолошке науке.
1.3. Опис предмета истраживања (до 500 карактера):
Предмет истраживања је било утврђивање геномског оштећења у лимфоцитима периферне крви пацијената са кардиоваскуларним болестима након комбинованог терапијског третмана и коронарне ангиографије као и анализа утицаја фактора ризика на испољавање геномског оштећења у лимфоцитима пацијената. Такође, предмет истраживања дисертације је било испитивање ефекта различитих екстраката гљиве <i>Lenzites betulinus</i> на терапијом/зрачењем-индуковано геномско оштећење у лимфоцитима периферне крви пацијената и анализа биохемијског састава гљиве.

1.4.Анализа испуњености полазних хипотеза:

Полазне хипотезе ове докторске дисертације кандидата су биле засноване на чињеници да:

- особе са кардиоваскуларним болестима могу испољити већа оштећења на нивоу молекула ДНК и хромозома у односу на здраве особе
- особе које су подвргнуте коронарној ангиографији могу имати повећан ниво оштећења генома од њихових нивоа пре интервенције
- фактори ризика (пол, године старости, позитивна породична анамнеза, хипертензија, хиперхолестеролемија, гојазност, пушење, професионална изложеност агенсима, терапија лековима и дозе зрачења при коронарној ангиографији) могу изазвати промене у геному лимфоцита периферне крви пацијената са кардиоваскуларним болестима
- гљива *Lenzites betulinus* захваљујући биохемијском саставу може испољити протективно дејство код особа са повећаним геномским оштећењем.

Добијени резултати су потврдили полазне хипотезе и показали да су:

- пацијенти са кардиоваскуларним болестима имали повећан терапијом-индукован ниво геномског оштећења у лимфоцитима периферне крви, које је било у корелацији са здравственим стањем (дијагнозом), терапијом и повишеним срчаним биомаркерима
- укупне дозе јонизујућег зрачења током коронарне ангиографије утицале на повишен ниво ДНК оштећења и повећану фреквенцу хромозомских аберација у лимфоцитима пацијената, али како се након коронарне ангиографије повећава број преживелих са коронарним болестима, њена примена је упркос ризицима оправдана
- фактори ризика за кардиоваскуларне болести, као што су године старости, позитивна породична анамнеза, хипертензија, хиперхолестеролемија, терапија лековима, повишени биохемијски маркери (тропонин и ргоBNP), као и доза зрачења при коронарној ангиографији значајно повећали фреквенцу промена у геному лимфоцита пацијената
- ацетонски, водени и етанолни екстракти гљиве *Lenzites betulinus* показали хемопротективно дејство против терапијом-индукованог ДНК оштећења и радиопротективно дејство против зрачењем-индукованог оштећења ДНК код пацијената са кардиоваскуларним болестима
- анализе хемијског састава показале да је гљива богата минералима, шећерима и шећерним алкохолима, масним и органским киселинама као и полифенолима.

На основу наведених чињеница, Комисија закључује да су све полазне хипотезе у потпуности испуњене, да су спроведена истраживања научно утемељена и да ће добијени резултати имати значајну примену у пракси.

1.5.Анализа примењених метода истраживања:

За испитивање нивоа ДНК оштећења и хромозомских аберација у лимфоцитима периферне крви пацијената са кардиоваскуларним болестима и здравих особа, као и за испитивање утицаја укупне дозе јонизујућег зрачења приликом коронарне ангиографије на ниво геномског оштећења у лимфоцитима периферне крви пацијената коришћени су комет и цитокинезис-блок микронуклеус тест. Садржај минерала у сувој материји гљиве *Lenzites betulinus* је анализиран помоћу индуктивно спрегнуте плазме оптичком емисионом спектрометријом. Анализа садржаја шећера и шећерних алкохола, као и органских киселина у гљиви је одрађена течном хроматографијом - DIONEX ICS 3000 DP, док је анализа садржаја масних киселина спроведена на Focus GC у комбинацији са PolarisQ масеним спектрометром. Укупни садржај фенола и флавоноида у екстрактима гљиве је утврђен спектрофотометријском методом помоћу Folin-Ciocalteu реагенса и алуминијум хлорида. За идентификацију и квантификовање полифенолних једињења у различитим екстрактима гљиве примењен је UHPLC-DADMS/MS. За статистичку обраду података коришћен је SPSS пакет.

Наведене методе се сматрају савременим и општеприхваћеним у научним истраживањима. Чињеница је да су ове методе тачне, прецизне, поновљиве и често коришћене у истраживачком раду, тако да се добијени резултати могу сматрати релевантним. У складу са тим, Комисија закључује да су примењене методе у потпуности адекватне и одговарајуће за остваривање циљева ове докторске дисертације.

1.6. Анализа испуњености циља истраживања:

Имајући у виду значај испитивања промена у геному лимфоцита периферне крви у процени здравственог стања код људи, као и примену гљива у народној медицини, основни циљеви ове дисертације су били: утврђивање нивоа оштећења молекула ДНК применом комет теста и хромозомске нестабилности анализом фреквенце микронуклеуса у лимфоцитима периферне крви пацијената са кардиоваскуларним болестима (акутни коронарни синдром и срчана инсуфицијенција) након комбинованог терапијског третмана АСЕ-инхибиторима, бета блокаторима, диуретикима, статинима, антикоагулансима и двојном антиагрегационом терапијом; одређивање ефекта малих доза зрачења на ниво оштећења молекула ДНК и хромозомску нестабилност у лимфоцитима периферне крви пацијената пре и након коронарне ангиографије, као терапеутске и дијагностичке методе код пацијената са акутним коронарним синдромом; анализа утицаја фактора ризика као што су пол, године старости, породична анамнеза, хипертензија, хиперхолестеролемија, гојазност, пушење и срчани биомаркери на повећану геномску нестабилност у лимфоцитима пацијената; *in vitro* студија ефекта екстраката гљиве *Lenzites betulinus* на терапијом-индуковано геномско оштећење у лимфоцитима периферне крви пацијената и испитивање квантитативно-квалитативног садржаја биолошки активних једињења у гљиви применом спектрофотометријских и хроматографских метода.

Циљеви докторске дисертације су јасно дефинисани и успешно реализовани, а коришћене методе истраживања и обраде резултата су савремене и адекватно одабране. На основу тога Комисија закључује да је циљ ове докторске дисертације у потпуности испуњен.

1.7. Анализа добијених резултата истраживања и списак објављених научних радова кандидата из докторске дисертације (аутори, наслов рада, назив часописа, волумен, година објављивања, странице од-до, DOI број¹, категорија):

Резултати ове докторске дисертације су показали да пацијенти са кардиоваскуларним болестима имају значајно већи ниво геномског оштећења у односу на здраве особе, као и повећано оштећење генома након коронарне ангиографије у поређењу са оштећењем пре коронарне ангиографије. Фактори ризика (позитивна породична анамнеза, хипертензија, хиперхолестеролемија, терапија лековима, срчани биомаркери и доза зрачења) су утицали на промене у геному пацијената. Екстракти гљиве су незначајно повећавали ниво ДНК оштећења у лимфоцитима здравих особа, док су значајно редуковали терапијом- и зрачењем-индукован ниво ДНК оштећења у лимфоцитима пацијената. Гљива је била богата минералима, органским и масним киселинама, шећерима и полифенолним једињењима.

Резултати истраживања ове докторске дисертације објављени су у научним часописима међународног значаја из категорије M21 - 1 рад, M22 – 1 рад, M23 – 1 рад и као саопштења на међународним и националним научним скуповима из категорије M34 – 2 саопштења и M64 – 3 саопштења.

Научни радови публиковани у међународним часописима (M20):

1. **Tubić Vukajlović J**, Djordjević K, Tosti T, Simić I, Grbović F, Milošević-Djordjević O. (2024). *In vitro* effect of *Lenzites betulinus* mushroom against therapy-induced DNA damage in peripheral blood lymphocytes of patients with acute coronary syndrome. *Journal of Ethnopharmacology*.

¹ Уколико публикација нема DOI број уписати ISSN и ISBN

335:118640. doi: 10.1016/j.jep.2024.118640, ISSN 0378-8741, **M21**, IF₂₀₂₃=4,8.

2. **Tubić Vukajlović J**, Simić I, Smiljanić Z, Grujičić D, Milošević-Djordjević O. (2023). Genome instability in peripheral blood lymphocytes of patients with heart failure and reduced ejection fraction. *Mutagenesis*. 38(2):84-92. doi: 10.1093/mutage/gead002, ISSN 0267-8357, **M22**, IF₂₀₂₃=2,5.
3. **Tubić Vukajlović J**, Simić I, Milošević-Djordjević O. (2021). DNA and chromosomal damage in peripheral blood lymphocytes in patients with acute coronary syndrome and undergoing coronary angiography. *Anatolian Journal of Cardiology*. 25:243-249. doi: 10.14744/AnatolJCardiol.2020.39479, ISSN 2149-2263, **M23**; IF₂₀₂₁=1,475.

Саопштења на међународним и националним скуповима штампана у изводу:

1. **Tubić Vukajlović J**, Simić I, Milošević-Djordjević O. (2024). Micronuclei frequency in lymphocytes of patients with acute coronary syndrome before and after coronary angiography. 12th RAD international conference on radiation in various fields of research. Herceg Novi, Montenegro. Book of Abstracts, pp 17. ISBN 978-86-901150-7-5, **M34**.
2. **Tubić Vukajlović J**, Simić I, Smiljanić Z, Grujičić D, Milošević-Djordjević O. (2021). Oxidative DNA damage in peripheral blood lymphocytes of patients with cardiovascular diseases. 2nd Congress of Geneticists in Bosnia and Herzegovina with international participation. Online Edition. Book of Abstracts, pp 73. ISSN 2566-431X, **M34**.
3. **Тубић Вукајловић Ј**, Симић И, Грујичић Д, Милошевић-Ђорђевић О. (2023). Ефекат малих доза јонизујућег зрачења на ниво геномског оштећења у хуманим лимфоцитима периферне крви *in vivo*. Прва конференција Српског биолошког друштва „Стеван Јаковљевић“ Крагујевац. Књига сажетака, стр. 71. ISBN 978-86-905643-4-7, **M64**.
4. **Тубић Вукајловић Ј**, Симић И, Смиљанић З, Грујичић Д, Милошевић-Ђорђевић О. (2022). Геномска нестабилност у лимфоцитима периферне крви пацијената са срчаном инсуфицијенцијом у односу на факторе ризика. Трећи конгрес биолога Србије. Златибор, Србија. Књига сажетака, стр. 101. ISBN 978-86-81413-09-8, **M64**.
5. **Tubić Vukajlović J**, Simić I, Grbović F, Kosanić M, Grujičić D, Milošević-Djordjević O. (2021). The effect of acetone extract of *Lenzites betulinus* mushroom on peripheral blood lymphocytes genome in patients with acute coronary syndrome *in vitro*. X Conference of the Serbian Biochemical Society 'Biochemical insights into molecular mechanisms' with international participation. Kragujevac, Serbia. Book of Abstracts, pp 168-169. ISBN 978-86-7220-108-6, **M64**.

1.8. Оцена да је урађена докторска дисертација резултат оригиналног научног рада кандидата у одговарајућој научној области и анализа извештаја о провери докторске дисертације на плагијаризам (до 1000 карактера):

На основу позитивне оцене ментора о провери оригиналности докторске дисертације, а на основу Извештаја о провери на плагијаризам бр. IV-01-23/2 од 28.01.2025. године, који је Универзитет у Крагујевцу доставио Природно-математичком факултету, Комисија је утврдила да је докторска дисертација резултат оригиналног научног рада кандидаткиње Јоване М. Тубић Вукајловић.

Софтвером за проверу оригиналности утврђен је индекс сличности од 7%. Степен подударности је искључиво последица навођења општих података о установи кандидата и ментора, назива инструмената и једињења, општеприхваћених термина и устаљених израза у оквиру методологије који су у широкој употреби за одговарајуће методе истраживања и уредно су цитиране у тексту дисертације, (3%, извор 1). Проценат подударности од 4% (извори 2, 3 и 4) је последица приложених сепарата радова које је кандидат публиковао као први аутор, уредно цитираних у складу са академским правилима и који представљају основу за израду ове

докторске дисертације. Имајући у виду да подударност није евидентирана у делу текста који садржи научне резултате и њихово тумачење, као и да не постоји сличност са текстовима других аутора, Комисија је закључила да провером оригиналности није утврђено постојање плагијаризма.

1.9.Значај и допринос докторске дисертације са становишта актуелног стања у одређеној научној области:

Докторска дисертација кандидаткиње Јоване М. Тубић Вукајловић под насловом „Промене у геному лимфоцита периферне крви пацијената са кардиоваскуларним болестима: фактори ризика и протективни ефекат гљиве *Lenzites betulinus* (L.) Fr., је из научне области Биолошке науке и уже научне области Генетика и еволуција. Предмет истраживања ове дисертације је актуелан и од великог значаја. Главни допринос ове дисертације је утврђивање повећаног нивоа геномског оштећења у лимфоцитима пацијената, које је у корелацији са дијагнозом, терапијом лековима, малим дозама зрачења и повишеним срчаним биомаркерима, тропонином и proBNP-ом. Поред тога, ови резултати су употпуњени иновативним открићем хемопротективних и радиопротективних активности екстракта гљиве *Lenzites betulinus*, који могу имати важну улогу у будућем третману и превенцији терапијом и зрачењем-индукованих ДНК оштећења код пацијената са кардиоваскуларним болестима. Дисертација, такође, пружа нове информације о хемијском саставу гљиве, који укључује минерале, шећере, масне и органске киселине, као и полифеноле, што може бити основа за даље истраживање у области природних антиоксиданаса и заштите генома од оштећења. Резултати су научно верификовани и публиковани у међународним научним часописима и на научним скуповима. Добијени резултати имају како фундаментални научни, тако и шири апликативни значај, дајући одговоре на бројна актуелна питања.

На основу актуелности проблематике која је обрађена у оквиру докторске дисертације, као и резултата и закључака који су проистекли из ње, Комисија је закључила да приложена докторска дисертација представља значајан допринос у научној области Биолошке науке.

1.10.Оцена испуњености услова за одбрану докторске дисертације у складу са студијским програмом, општим актом факултета и општим актом Универзитета (до 1000 карактера):

Кандидаткиња Јована М. Тубић Вукајловић је докторску дисертацију под насловом „Промене у геному лимфоцита периферне крви пацијената са кардиоваскуларним болестима: фактори ризика и протективни ефекат гљиве *Lenzites betulinus* (L.) Fr.“ урадила под менторством проф. др Оливере Милошевић-Ђорђевић, редовног професора на Природно-математичком факултету Универзитета у Крагујевцу. Докторска дисертација представља оригиналну научну студију, урађену по свим критеријумима научноистраживачког рада. Резултати истраживања проистекли из ове дисертације су публиковани у 3 рада у научним часописима међународног значаја из категорије M21 (1 рад), M22 (1 рад) и M23 (1 рад), као и 5 саопштења на међународним и домаћим скуповима од којих су 2 категорије M34 и 3 категорије M64. Објављени радови и позитиван извештај о провери на плагијаризам доказују да је докторска дисертација резултат оригиналног научноистраживачког рада кандидата.

На основу Правилника о пријави, изради и одбрани докторске дисертације Универзитета у Крагујевцу и у складу са студијским програмом докторских академских студија Природно-математичког факултета у Крагујевцу и општим актима Факултета, Комисија је утврдила да су испуњени сви научни, стручни и административни услови за одбрану докторске дисертације и са задовољством предлаже Наставно-научном већу Природно-математичког факултета и Већу за природно-математичке науке Универзитета у Крагујевцу да прихвати Извештај и одобри одбрану ове докторске дисертације.

2. ЗАКЉУЧАК

На основу анализе докторске дисертације и приложене документације Комисија за оцену и одбрану докторске дисертације под насловом „Промене у геному лимфоцита периферне крви пацијената са кардиоваскуларним болестима: фактори ризика и протективни ефекат гљиве *Lenzites betulinus* (L.) Fr.”, кандидата **Јоване М. Тубић Вукајловић**, предлаже надлежним стручним органима да се докторска дисертација прихвати и да се одобри њена одбрана.

Чланови комисије:



Проф. др Дарко Грујићић, ванредни професор

Универзитет у Крагујевцу, Природно-математички факултет

Научна област: Биолошке науке, Ужа научна област: Генетика и еволуција

Председник комисије



Проф. др Иван Симић, ванредни професор

Универзитет у Крагујевцу, Факултет медицинских наука

Научна област: Медицинске науке, Ужа научна област: Интерна медицина

Члан комисије



Др Томислав Тости, виши научни сарадник

Универзитет у Београду, Институт за хемију, технологију и металургију - Институт од националног значаја Републике Србије

Научна област: Природно-математичке науке - Хемија

Члан комисије



НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ ПРИРОДНО-МАТЕМАТИЧКОГ ФАКУЛТЕТА
УНИВЕРЗИТЕТА У КРАГУЈЕВЦУ

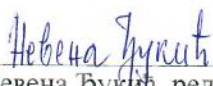
ВЕЋУ КАТЕДРЕ ИНСТИТУТА ЗА БИОЛОГИЈУ И ЕКОЛОГИЈУ

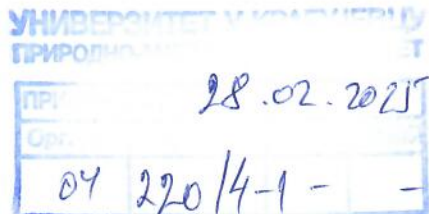
Предмет: Мишљење руководиоца ДАСБ о Извештају Комисије о оцени урађене докторске дисертације кандидата **Јоване М. Тубић Вукајловић**

На основу увида у писани материјал Извештаја Комисије о оцени урађене докторске дисертације под насловом „Промене у геному лимфоцита периферне крви пацијената са кардиоваскуларним болестима: фактори ризика и протективни ефекат гљиве *Lenzites betulinus* (L.) Fr.“ кандидата **Јоване М. Тубић Вукајловић**“, студенткиње ДАС Биологије, обавештавам вас да Извештај задовољава критеријуме прописане Законом о високом образовању, Правилником о пријави, изради и одбрани докторске дисертације Универзитета у Крагујевцу, 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,
24. 02. 2025. године

Руководилац ДАС Биологије


др Невена Ђукит, редовни професор



УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ

ПРИРОДНО-МАТЕМАТИЧКИ ФАКУЛТЕТ

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ПРИРОДНО-МАТЕМАТИЧКИ ФАКУЛТЕТ

ПРЕЈЕМАНО	30.01.2025.
ОПШТИ	ОПШТИ
04	34/3

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

НАЗИВ ДИСЕРТАЦИЈЕ	Промене у геному лимфоцита периферне крви пацијената са кардиоваскуларним болестима: фактори ризика и протективни ефекат гљиве <i>Lenzites betulinus</i> (L.) Fr.
Кандидат	Јована М. Тубић Вукајловић
Ментор	Проф. др Оливера Милошевић-Ђорђевић, редовни професор
Датум пријема потпуног извештаја о провери оригиналности докторске дисертације, односно докторског уметничког пројекта	29.01.2025.

1. Као ментор предложене докторске дисертације, изјављујем да је докторска дисертација под насловом „Промене у геному лимфоцита периферне крви пацијената са кардиоваскуларним болестима: фактори ризика и протективни ефекат гљиве *Lenzites betulinus* (L.) Fr.” оригинално дело кандидата Јоване М. Тубић Вукајловић.
2. Као ментор ове докторске дисертације изјављујем да су у горе наведеној дисертацији поштована академска правила цитирања и навођења извора, што потврђује и попис литературе који садржи 272 референце цитиране у тексту.
3. На Универзитету у Крагујевцу је софтвером за проверу оригиналности утврђен индекс сличности од 7%. Овај степен подударности је искључиво последица навођења општих података о установи кандидата и ментора, назива инструмената и једињења, општеприхваћених термина и устаљених израза у оквиру методологије који су у широкој употреби за одговарајуће методе истраживања и уредно су цитиране у тексту дисертације, (3%, извор 1). Проценат подударности од 4% (извори 2, 3 и 4) је последица приложених сепарата радова које је кандидат публиковао као први аутор, уредно цитираних у складу са академским правилима и који представљају основу за израду ове докторске дисертације. С обзиром да највећи делови докторске дисертације немају подударања са текстовима из других извора и представљају резултат оригиналног рада докторанда Јоване М. Тубић Вукајловић, изјављујем да се може констатовати да аутоматском претрагом није утврђено постојање плагијаризма. На основу свега изнетог, 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

30.01.2025.

ПОТПИС МЕНТОРА

Проф. др Оливера Милошевић-Ђорђевић