

## НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ УНИВЕРЗИТЕТА У БЕОГРАДУ - БИОЛОШКОГ ФАКУЛТЕТА

На VIII редовној седници Наставно-научног већа Универзитета у Београду - Биолошког факултета, одржаној 14.06.2024. године, на основу молбе ментора, др Маје Толиначки, научног саветника, Института за молекуларну генетику и генетичко инжењерство, Универзитета у Београду и др Бранка Јовчића, редовног професора, Биолошког факултета, Универзитета у Београду, одређена је Комисија за преглед и оцену докторске дисертације Душанке Д. Поповић, истраживача сарадника, Института за биолошка истраживања „Синиша Станковић” – Института од националног значаја за Републику Србију, Универзитета у Београду, под насловом: „Улога микробиоте плућа и црева у имунском одговору на *Aspergillus fumigatus* код Dark Agouti и Albino Oxford сојева пацова“, у саставу: др Јелена Лозо, редовни професор, Универзитет у Београду, Биолошки факултет, др Светлана Соковић Бајић, научни сарадник, Институт за молекуларну генетику и генетичко инжењерство, Универзитет у Београду, др Јелена Кулаш, научни сарадник, Институт за биолошка истраживања „Синиша Станковић” - Институт од националног значаја за Републику Србију, Универзитет у Београду.

Комисија је прегледала урађену докторску дисертацију кандидаткиње и Наставно-научном већу Универзитета у Београду - Биолошког факултета подноси следећи

### ИЗВЕШТАЈ

#### Општи подаци о докторској дисертацији

Докторска дисертација Душанке Д. Поповић под насловом „Улога микробиоте плућа и црева у имунском одговору на *Aspergillus fumigatus* код Dark Agouti и Albino Oxford сојева пацова” обухвата: 69 страна текста са 37 слика и 18 табела. Текст се састоји од 7

поглавља и то: Увод (13 страна), Циљ рада (1 страна), Материјал и методе (7 страна), Резултати (40 страна), Дискусија (7 страна), Закључци (1 страна) и Литература (15 страна).

Дисертација садржи и 11 уводних страна и то: насловну страну на српском и енглеском језику, страну са подацима о менторима и члановима комисије, посвету, захвалницу, сажетак на српском и енглеском језику и 3 стране садржаја. На крају дисертације приложена су следећа документа: Биографија аутора, Изјава о ауторству, Изјава о истоветности штампане и електронске верзије докторског рада и Изјава о коришћењу (5 страна).

Експериментални део рада у оквиру докторске дисертације урађен је у Одељењу за екологију Института за биолошка истраживања „Синиша Станковић” – Института од националног значаја за Републику Србију Универзитета у Београду и у Лабораторији за молекуларну микробиологију Института за молекуларну генетику и генетичко инжењерство, а процедуре које су укључивале рад са животињама су одобрене од стране Етичког комитета Института за биолошка истраживања „Синиша Станковић“ (решење бр. 323-07-12685/2020-05).

Резултати истраживања које је кандидаткиња Душанка Д. Поповић приказала у овој дисертацији пружају нова сазнања о улози микробиоте црева и плућа током инфекције плућа гљивом *A. fumigatus* и указују на потенцијалне механизме двосмерне комуникације ова два органа.

## **Анализа докторске дисертације**

Поглавље **УВОД** докторске дисертације започиње дефиницијом појма микробиоте, затим се наводи улога коју домаћин има у њеном формирању, као и улога коју микробиота остварује на здравље и болест домаћина. Као увод у наредна подпоглавља посебно је истакнута микробиота гастроинтестиналног тракта као и интеракција овог органа са плућима. Потом следи опис структурних и функционалних сличности ова два органа. У наредном подпоглављу кандидаткиња је детаљно описала улогу бактеријске микробиоте црева у бројним физиолошким процесима, ток њеног формирања и сазревања уз детаљан приказ бактеријског састава унутар овог органа. Након тога следи опис микробиоте респираторних органа и фактора који утичу на њено формирање. Поред улоге микробиоте

црева и плућа у одржавању хомеостазе, наведена је и улога микробиоте ових органа у развоју бројних цревних и респираторних обољења. У наредном подпоглављу детаљно су описани примери који показују утицај дисбиозе црева (углавном изазване антибиотицима) и модификоване микробиоте (исхраном богатом влакнима, масним киселинама кратког ланца и пробиотским културама) у развоју, односно ублажавању симптома болести плућа. У наставку се наводе и многе клиничке и експерименталне студије које потврђују утицај инфламације плућа на хомеостазу цревне микробиоте са нагласком на недостатак студија које показују улогу бактеријске микробиоте у инфекцији плућа изазваном гљивом. У том контексту дат је опис опортунистичке гљиве *A. fumigatus*, која је и коришћена у експерименталном моделу инфекције плућа. Након тога наведене су карактеристике имунског одговора и опис улоге коју микробиота плућа и црева остварује у одговору на ову гљиву. Том приликом посебно је истакнут недостатак студија које испитују утицај плућне аспергилозе на бактеријску заједницу црева.

У оквиру поглавља **ЦИЉ РАДА** користећи модел пулмонарне инфекције изазване гљивом *A. fumigatus* кандидаткиња је испитивала утицај плућне инфламације на микробиоту плућа и црева, постојање двосмерне комуникације између ова два органа, као и потенцијалне механизме ове интеракције. Истакнуто је и да су испитивања рађена на два соја пацова Dark Agouti (DA) и Albino Oxford (AO) за које је раније показано да испољавају квантитативно различит имунски одговор на присуство ове гљиве у плућима. За реализацију циља постављена су четири задатка. Први задатак подразумева испитивање састава бактеријске микробиоте у плућима и цревима код здравих/неинфицираних јединки пацова. Други задатак подразумева испитивање промена микробиоте у ова два органа током инфекције плућа изазване гљивом *A. fumigatus*. Трећи задатак подразумева испитивање смеше антибиотика на микробиоту плућа и црева, док четврти задатак обухвата испитивање утицаја дисбиозе изазване антибиотицима на одговор организма током пулмонарне инфекције овом гљивом.

У оквиру поглавља **МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ** дат је опис прве експерименталне поставке која је подразумевала интратрахеално убризгавање конидија гљиве *A. fumigatus*, уз навођење радне концентрације и опис експерименталних група. Наведено је да су животиње

жртвоване 1. и 3. дана након инфекције. Затим је наведен опис друге експерименталне поставке која је подразумевала третман јединки смешом антибиотика у трајању од 30 дана, пре успостављања инфекције плућа гљивом (трајање инфекције три дана), уз опис експерименталних група. Даље су наведене методе за прикупљање периферне крви и узорковање органа плућа и црева и одређивање броја формираних колонија гљиве у плућима. Затим су описане методе за испитивање промена у хомогенату плућа и црева: припрема хомогената плућа и црева, спектрофотометријске методе за одређивање концентрације протеина (Lowry метода), анализа параметара антиоксидативне заштите: каталазе (CAT), глутатион С трансферазе (GST), редукованог глутатиона (GSH), количине липидних пероксида (MDA) и маркера инфламације мијелопероксидазе (MPO). У наредном кораку наведене су методе за анализу ефекта пулмонарне инфекције на имунски одговор у ткиву плућа и црева одређивањем концентрације цитокина (IL-10, IL-6, TNF, IL-1 $\beta$ , IL-17, и IFN- $\gamma$ ) имуноензимским тестом на чврстој фази, и одређивање нивоа експресије гена за циљне протеине (IFN- $\gamma$ , IL-17, IL-10) у ћелијама регионалних дренажујућих лимфних чворова (реакција ланчаног умножавања у реалном времену). Описан је и поступак изолације укупне ДНК, која је коришћена за метагеномску анализу из узорака плућа и црева, уз навођење методе гел електрофорезе у денатуришућем градијенту (DGGE), а потом и методе секвенцирања најновије генерације (NGS). Статистичка обрада резултата обухватала је коришћење софтвера GraphPad Prism и Statistika 7.0, док је статистичка значајност између две групе одређивана преко Studentovog  $-t$  теста, а поређење између више група рачунато једнофакторском анализом варијанси ANOVA праћено Tucky-јевим тестом. Вредности мање од 0,05 ( $p < 0,05$ ) су сматране статистички значајним.

У поглављу **РЕЗУЛТАТИ** кандидаткиња је јасно и концизно кроз четири целине приказала резултате истраживања. У оквиру прве целине запажено је да се микробиота плућа DA и АО сојева пацова одликује сличном бројношћу и саставом бактеријске заједнице. Анализа релативне заступљености на нивоу раздела такође је показала одсуство разлика између ова два соја у плућима. Разлике између сојева уочене су анализом диференцијалне заступљености (LEfSe) на нивоу врста. Осим статистички значајно већег садржаја IL-1 $\beta$  у плућима АО јединки, није било разлика у нивоу осталих испитиваних цитокина. Након тога анализиран је састав микробиоте црева два соја пацова, где нису уочене разлике у бројности

и диверзитету, али се састав бактеријске заједнице овог органа разликује између сојева. Док је процена релативне заступљености на нивоу таксономских јединица показала је сличну заступљеност раздела и родова, LEfSe анализа открила је 31 врсту диференцијално присутну између DA и АО пацова. Закључено је да највећи број врста припада класи Clostridia, процентуално више заступљеној код АО животиња у односу на DA. Додатно, у колону DA јединки примећен је статистички значајно већи садржај IFN- $\gamma$  и мањи IL-10 у поређењу са АО. У наредном поглављу кандидаткиња испитује промене микробиоте плућа и црева током инекције плућа изазване гљивом *A. fumigatus*. Прво наводи да након интратрахеалног убризгавања конидија гљиве долази до њиховог прогресивног уклањања из плућа код оба соја, али је степен инфекције, (мерен на основу броја формираних колонија) већи код АО животиња у односу на DA. Затим указује да инфекција плућа код оба соја доводи до дисбиозе која се огледа у повећању бројности врста, али се састав бактеријске заједнице не мења. Пулмонарна инфекција код DA соја изазвала је повећање релативне заступљености родова *Romboutsia* и *Turicibacter* 3. дана након инфекције и неидентификованих родова фамилије *Ruminococcaceae* 1. и 3. након инфекције. Супротно томе код АО животиња запажен је пад релативне заступљености рода *Turicibacter* 1. дана након инфекције. Заједничко за оба соја било је смањење релативне заступљености рода *Ralstonia* у оба испитивана термина. Дисбиози плућа допринеле су и промене на нивоу врста, па је тако током инфекције код DA пацова детектована већа заступљеност *Ruminococcus flavefaciens* и *Thermus scotoductus* 1. након инфекције, док су 3. дана детектоване врсте *Parasutterella secunda*, *Lactobacillus kalixensis*, *Ruminococcus* sp. UNKMGS-30, *Aerococcus viridans* и *Collinsella stercoris*. Запажено је да је присуство гљиве у плућима код АО соја довело до веће заступљености врста *Escherichia coli* и *Moraxella osloensis* 1. дана и *Lactobacillus intestinalis* 3. дана након инфекције у односу на контролу. Да би се испитало шта би могло да буде узрок дисбиозе у плућима, измерен је садржај цитокина и активност ензима МРО. Код оба соја у оба испитивана термина уочено је повећање садржаја проинфламаторног цитокина IL-17, као и повећање IFN- $\gamma$  и активност ензима МРО, код DA у оба термина, а код АО 3. дана након инфекције. Даљим испитивањем уочено је да садржај цитокина INF- $\gamma$  није у корелацији са променама у алфа диверзитету нити са променама у релативној заступљености таксономских јединица. Запажене су позитивне корелације између цитокина IL-17 и индекса алфа диверзитета, али само код DA

пацова. За разлику од DA пацова код којих су запажене позитивне корелације између цитокина IL-17 и ензима MPO са релативном заступљеношћу родова и врста, код АО животиња уочене су негативне корелације. У наредном кораку кандидаткиња испитује и параметре оксидативног стреса, за који је показано да може да буде узрок дисбиозе. Током инфекције само код јединки DA соја детектује се значајно повећање нивоа GSH и активности ензима GST (у оба испитивана термина) и активност ензима CAT (3. дана након инфекције). Затим су приказане промене микробиоте црева током инфекције, где је прво DGGE методом примећен пад броја трака у дуоденуму (1. дана након инфекције у зиду) и фецесу, у оба испитивана термина, али само код DA соја. Слични резултати су добијени и методом секвенцирања узорака фецеса где је дисбиоза (пад бројности и промена састава бактеријске заједнице) детектована само код инфицираних DA животиња. Даљим испитивањем на нивоу релативне заступљености таксономских јединица, примећен је већи степен промена код DA пацова. У оквиру раздела Firmicutes током инфекције код DA соја дошло је до повећања релативне заступљености рода *Romboutsia* (у оба испитивана термина), неидентификованих родова реда Clostridiales (1. дана након инфекције) и *Dubosiella* (3. дана након инфекције). Код истог соја инфекција гљивом довела је и до смањења релативне заступљености родова *Streptococcus*, *Allobaculum* и *Butyricoccus* у оба испитивана термина, као и до смањења заступљености рода *Quinella* 3. дана након инфекције. У оквиру раздела Bacteroidetes запажено је повећање рода *Paraprevotella* 1. дана након инфекције и смањење рода *Novosphingobium* (раздео Proteobacteria) 3. дана након инфекције, *Enterorhabdus* (раздео Actinobacteria) у оба термина и *Candidatus Saccharimonas* 3. дана након инфекције. Једина промена у фецесу АО јединки била је смањење рода *Filobacterium* (раздео Bacteroidetes) 3. дана након инфекције. Даље анализе односе се на проучавање механизма који леже у основи интеракције органа плућа и црева. Кандидаткиња прво испитује да ли током инфекције постоји миграција бактерија између плућа и црева. Анализом таксономских јединица у плућима оба соја запажа се појава нових таксономских јединица у плућима, при чему већина није могла да се детектује у цревима. Потом се испитују параметри периферне крви (као други механизам интеракције) да би се утврдило да ли инфекција гљивом има системски карактер. Наводи се да током пулмонарне инфекције не долази до промена у периферној крви (укупан и диференцијалан број леукоцита, број еритроцита и тромбоцита) као ни до промена у концентрацији цитокина

(IL-6, TNF и IL-17) у плазми. С обзиром на то да инфламација (као трећи механизам интеракције) може да буде узрок дисбиозе, анализиран је садржај цитокина у гастроинтестиналном тракту. Испитивања су показала да током инфекције плућа гљивом *A. fumigatus* долази до инфламације у цревима и код једног и код другог соја. У колону је запажено повећање нивоа IL-1 $\beta$  (у оба испитивана термина код DA и 1. дана након инфекције код AO), IL-6 (1. дана након инфекције) и IL-7 (3. дана након инфекције) код инфицираних јединки у односу на контроле. У дуоденуму је примећено повећање садржаја IL-1 $\beta$  код оба соја (1. дана након инфекције), IL-6 (1. дана само код AO), IFN- $\gamma$  и IL-17 код оба соја у оба испитивана термина. У илеуму оба соја повећан је садржај IL-6 (1. дана након инфекције) и IL-17 (3. дана након инфекције). У цекуму је садржај цитокина IL-17 био повећан код оба соја (3. дана код DA и у оба испитивана термина код AO животиња). Само код јединки DA соја запажено је повећање IL-10 у дуоденуму, илеуму, и цекуму и то 1. дана након инфекције. Пулмонарна инфекција довела је и до појаве оксидативног стреса и то до повећања нивоа GSH код јединки оба соја 3. дана након инфекције. Додатно, уочено је и смањење активности ензима CAT и код DA (у оба термина) и код AO (3. дана након инфекције). Активност ензима GST и ниво MDA нису били промењени. У оквиру треће целине приказани су резултати који показују ефекат оралне примене смеше антибиотика (неомицина, гентамицина и ванкомицина) на микробиоту плућа и црева. Наводи се да у току 30 дана третмана антибиотицима нису примећене промене у приносу телесне масе ни код једног ни код другог соја, као и то да су јединке оба соја узимале једнаке концентрације антибиотика. Даље анализе показале су да примена антибиотика не доводи до промена у бактеријској заједници плућа ни код једног соја. Насупрот плућима, орално примењени антибиотици довели су до дисбиозе црева и код DA (промена састава микробиоте) и код AO (пад бројности и диверзитета и промена у саставу) животиња. Анализом релативне заступљености на нивоу класе код јединки које су третиране антибиотицима установљено је повећање релативне заступљености Gammaproteobacteria код DA у односу на контролу, док промене на нивоу ове таксономске јединице нису примећене код AO животиња, што је довело до веће заступљености ове класе код DA у односу на AO. Под утицајем антибиотика дошло је и до смањења релативне заступљености класе Clostridia код јединки оба соја. Нису запажене промене у заступљености класе Bacilli, као ни разлике на нивоу ове класе између сојева. Испитивање основних параметара инфламације у плућима показало је да третман

антибиотицима доводи до повећања садржаја IL-1 $\beta$  и TNF само код DA јединки, али да нема ефекта на активност ћелија регионалних лимфних чворова као и да не доводи до промена на нивоу експресије гена за цитокине одговорне за антифунгални одговор ни код једног соја. Већи број промена узрокован антибиотицима примећен је у цревима. Код оба соја запажено је повећање релативне масе цекума. Код јединки DA соја дошло је и до повећања садржаја TNF у илеуму и IL-17 у илеуму и цекуму, док је код АО соја примећено повећање садржаја цитокина у дуоденуму (IFN- $\gamma$  и IL-10), илеуму (IL-17), цекуму (IFN- $\gamma$ ) и колону (IL-1 $\beta$  и IL-6). Виши нивои цитокина примећени су код јединки АО соја у поређењу са DA јединкама. У мезентеричним лимфним чворовима запажено је значајно повећање експресије гена за IFN- $\gamma$  код оба соја и IL-17 код АО пацова третираних антибиотицима у односу на јединке које су пиле чисту воду. Једина промена у периферној крви примећена је код АО јединки које су примале антибиотик, а која се огледала у порасту концентрације цитокина IL-6. Испитивањем параметара оксидативног стреса у плућима и колону уочено је повећање садржаја GSH у плућима јединки DA соја које су третиране антибиотицима. У оквиру последње четврте целине, кандидаткиња испитује утицај дисбиозе изазване применом антибиотика на одговор организма током инфекције плућа гљивом *A. fumigatus*. Код оба соја која су пиле антибиотике запажа се спорија елиминација гљиве из плућа. Само код јединки DA соја које су третиране антибиотицима током инфекције уочено је статистички значајно повећање садржаја IL-1 $\beta$  и IL-17 у односу на инфициране јединке које су пиле чисту воду, док код јединки АО соја није било промена. Потом су испитани параметри оксидативног стреса у плућима код јединки које су пре инфекције пиле смешу антибиотика, који су показали да нема промена у нивоу GSH, активности ензима GST и CAT, као ни у нивоу MDA у поређењу са јединкама које нису пиле антибиотике. Детектована је и значајно већа експресија гена за IFN- $\gamma$  и IL-10 код DA јединки које су пиле смешу антибиотика, док је код АО соја третираних антибиотицима примећена нижа експресија гена за IFN- $\gamma$  и виша за IL-17 у односу на инфициране јединке које су пиле само воду. Орална примена антибиотика није довела до статистички значајних промена бактеријске заједнице у плућима ни код једног соја. Супротно томе, ефекат примене антибиотика на микробиоту црева огледао се у смањењу свих индекса алфа диверзитета (индекса бројности и диверзитета) детектованих код инфицираних DA и АО животиња. Запажено је и да промене у алфа диверзитету црева код DA животиња нису биле само



последица примене антибиотика, јер су нивои индекса били статистички значајно нижи код инфицираних јединки које су пиле антибиотике у односу на промене запажене код неинфицираних јединки које су пиле антибиотике. Разлике на нивоу ових испитиваних група нису примећене код АО соја. Додатно, састав бактеријске заједнице у цревима код инфицираних DA и АО животиња које су пиле антибиотике значајно се разликовао у односу на инфициране јединке које су пиле чисту воду. Статистички значајне разлике у саставу микробиоте и код једног и код другог соја, такође су примећене између неинфицираних и инфицираних јединки које су пиле антибиотике. Водећи се сазнањем да инфламација коинцидира са дисбиозом, у цревима су испитани и нивои цитокина. Код оба соја у дуоденуму запажени су значајно виши нивои IFN- $\gamma$  и IL-17, виши нивои IL-1 $\beta$  и IL-17 у илеуму и IL-6 у колону у групи која је пила антибиотике у поређењу са одговарајућим контролама. Поред тога, код DA јединки у колону је детектован већи ниво IL-10, а код АО животиња у цекуму већи ниво IFN- $\gamma$ , у групи које је пре инфекције примала антибиотике.

У уводном делу поглавља **ДИСКУСИЈА** кандидаткиња наводи недостатак података који говоре у прилог комуникацији између плућа и црева, на моделу плућне инфламације. Поред тога објашњава и разлоге одабира два соја пацова коришћена у експериментима као и одабира експерименталног модела. У остатку дискусије у сваком од четири поглавља кандидаткиња објашњава важност добијених резултата и темељно и аналитички их процењује, цитирајући адекватну литературу.

У поглављу **ЗАКЉУЧЦИ** кандидаткиња изводи и следеће закључке, а то су да не постоје разлике у богатству и саставу бактеријске микробиоте плућа здравих/неинфицираних јединки DA и АО пацова, док се састав микробиоте црева разликује између сојева. Инфекција плућа изазвана гљивом *A. fumigatus* доводи до пораста богатства бактеријских врста у плућима код оба соја, али не мења састав бактеријске заједнице. Промене микробиоте плућа током инфекције су највероватније последица антифунгалног имунског одговора у овом ткиву код оба соја и оксидативног стреса само код DA пацова. Затим да, инфекција плућа изазвана гљивом *A. fumigatus* доводи до инфламације и оксидативног стреса у гастроинтестиналном тракту код оба соја, али се дисбиоза бактеријске заједнице

јавља само код јединки DA пацова. Орална примена антибиотика неомицина, гентамицина и ванкомицина код здравих/неинфицираних јединки DA и АО пацова доводи до дисбиозе у цревима, али не и у плућима. Дисбиоза изазвана применом антибиотика код здравих/неинфицираних јединки доводи до инфламације у цревима. Даље закључује и да орална примена антибиотика доводи до повећане осетљивости на инфекцију изазвану опортунистичком гљивом и да смеша антибиотика код јединки које су инфициране гљивом *A. fumigatus* у цревима доводи до веће дисбиозе и инфламације код оба соја. Кандидаткиња наводи и да резултати ових истраживања указују да микробиота црева, али не и плућа, утиче на осетљивост/резистенцију на инфекцију плућа изазвану гљивом *A. fumigatus*. Инфламација која се детектује у плућима и цревима током пулмонарне инфекције доводи до дисбиозе бактеријских заједница у овим органима. Приказани резултати доприносе новим сазнањима о улози микробиоте црева и плућа током инфекције плућа и указују на потенцијалне механизме двосмерне комуникације ова два органа.

Поглавље ЛИТЕРАТУРА садржи 206 библиографских јединица. Литературни подаци су адекватно и на одговарајућим местима цитирани у тексту ове докторске дисертације.

## Радови и конгресна саопштења из докторске дисертације

### Б1. Радови у часописима међународног значаја

1. **Popovic, D.**, Kulas, J., Tucovic, D., Popov Aleksandrov, A., Glamoclija, J., Sokovic Bajic, S., Tolinacki, M., Golic, N., & Mirkov, I. (2023). Lung microbiota changes during pulmonary *Aspergillus fumigatus* infection in rats. *Microbes and infection*, 25(8), 105186. **M21 kategorija** <https://doi.org/10.1128/spectrum.01990-23>
2. **Popovic, D.**, Kulas, J., Tucovic, D., Popov Aleksandrov, A., Malesevic, A., Glamoclija, J., Brdaric, E., Sokovic Bajic, S., Golic, N., Mirkov, I., & Tolinacki, M. (2023). Gut microbial dysbiosis occurring during pulmonary fungal infection in rats is linked to inflammation and depends on healthy microbiota composition. *Microbiology spectrum*, 11(5), e0199023. **M21 kategorija** <https://doi.org/10.1128/spectrum.01990-23>

Б2. Конгресна саопштења на скуповима међународног значаја

1. **Popović D.**, Popov Aleksandrov A., Tucović D., Kulaš J., Zeljković M., Terzić-Vidojević A., Lukić J., Golić N., Mirkov I., Tolinački M. Variability of gut and lung microbiota in rat strains known to differ in reactivity to immune stimuli. Immunology at the Confluence of Multidisciplinary Approaches, December 6-8, 2019, Belgrade, Serbia. p 28. **М34 категорија**
2. **Popović D.**, Mirkov I., Popov Aleksandrov A., Tucović D., Kulaš J., Malešević A., Glamočlija J., Soković Bajić S., Brdarić E., Tolinački M., Golić N. The effect of pulmonary infection with *Aspergillus fumigatus* on lung and gut microbiota in Dark Agouti and Albino Oxford rats. 12th Probiotics, Prebiotics and New Foods: Nutraceuticals, Botanicals and Phytochemicals for Nutrition and Human, ANimal and Microbiota Health: 3rd Science and Business Symposium, September 16-19, 2023, Rome, Italy, p 90. **М34 категорија**

Б3. Конгресна саопштења на скуповима домаћег значаја

1. **Popović D.**, Mirkov I., Popov Aleksandrov A., Tucović D., Kulaš J., Malešević A., Soković Bajić S., Tolinački M., Golić N. Promena mikrobiote pluća i creva kao posledica inflamacije uzrokovane plućnom aspergilozom. Svetski dan imunologije Srbije, Zbornik sažetaka, 28. april 2022, Beograd, Srbija. **М64 категорија**

## Провера оригиналности докторске дисертације

Докторска дисертација кандидаткиње Душанке Д. Поповић, М3013/2013 послата је дана 28.05.2024. године на софтверску проверу оригиналности. Извештај који садржи резултате провере оригиналности ментор је добио дана 03.06.2024. године.

Резултати електронске провере ове докторске дисертације показују да индекс подударности износи 14% при чему се назначени делови текста у 5% (1229 речи) и у 3% (724 речи) односе на модел истраживања, називе реагенаса, стандардне изразе из области истраживања и коришћења фраза уобичајених у датој области. Уочавају се још 3 индекса подударности од 1% (372, 360, односно 331 речи) са радом у коме су публиковани резултати из тезе, као и са 2 рада из области којима се бави истраживачка група кандидаткиње. Индекси подударности који износе мање од 1% односе се на лична имена, опште појмове и широко коришћене синтагме и скраћенице. Наведена преклапања краћих делова појединих различитих реченица нису повезана и не чине смислену целину.

С обзиром на наведено, а у складу са чланом 9. Правилника о поступку провере оригиналности докторских дисертација, извештај указује на оригиналност докторске дисертације кандидата Душанке Д. Поповић, под насловом „Улога микробиоте плућа и црева у имунском одговору на *Aspergillus fumigatus* код Dark Agouti и Albino Oxford сојева пацова”, те се прописани поступак припреме за њену одбрану може наставити.

## Мишљење и предлог Комисије

Докторска дисертација кандидаткиње Душанке Д. Поповић, под насловом „Улога микробиоте плућа и црева у имунском одговору на *Aspergillus fumigatus* код Dark Agouti и Albino Oxford сојева пацова” представља оригинални научни рад. Током израде и писања докторске дисертације кандидаткиња је показала критички и аналитички приступ научној проблематици, као и способност за самосталан научно-истраживачки рад током кога је поставила јасне циљеве које је успешно реализовала, а резултате квалитетно анализирала уз доношење адекватних закључака. Резултати ове докторске дисертације доприносе бољем разумевању улоге микробиоте црева и плућа током инфекције плућа гљивом *A. fumigatus* и указују на потенцијалне механизме двосмерне комуникације ова два органа. Резултати

проистекли из ове докторске дисертације публиковани су у два међународна часописа и презентовани на три конгреса.

На основу свега горе наведеног Комисија предлаже Наставно-научном већу Биолошког факултета Универзитета у Београду да прихвати позитивну оцену докторске дисертације кандидаткиње Душанке Д. Поповић, под насловом „Улога микробиоте плућа и црева у имунском одговору на *Aspergillus fumigatus* код Dark Agouti и Albino Oxford сојева пацова” и тиме омогући кандидаткињи јавну одбрану докторске дисертације.

**КОМИСИЈА:**

У Београду, 14. 06. 2024. године

---

др Јелена Лозо, редовни професор,  
Биолошки факултет, Универзитет у Београду

---

др Светлана Соковић Бајић, научни сарадник,  
Институт за молекуларну генетику и генетичко инжењерство,  
Универзитет у Београду

---

др Јелена Кулаш, научни сарадник,  
Институт за биолошка истраживања „Синиша Станковић” - Институт од националног  
значаја за Републику Србију, Универзитет у Београду