

НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ УНИВЕРЗИТЕТА У БЕОГРАДУ – ХЕМИЈСКОГ ФАКУЛТЕТА

ПРЕДМЕТ: Извештај Комисије за оцену докторске дисертације Јоване Д. Јагодић, мастер хемичара

На редовној седници Наставно-научног већа Универзитета у Београду – Хемијског факултета, одржаној дана 12. децембра 2024. године, одређени смо за чланове Комисије за оцену докторске дисертације кандидата Јоване Д. Јагодић, мастер хемичара, под насловом:

„Металомика бенигну оболјења надбубрежне жлезде“

Веће научних области природних наука Универзитета у Београду је, на захтев Универзитета у Београду – Хемијског факултета, на својој седници одржаној дана 27. априла 2023. године, дало сагласност на предлог теме докторске дисертације под редним бројем 61206-4250/12-23. Комисија је докторску дисертацију прегледала и Наставно-научном већу подноси следећи

ИЗВЕШТАЈ

А. Приказ садржаја дисертације

Докторска дисертација Јоване Д. Јагодић написана је на 117 страна А4 формата (фонт *Times New Roman*; величина 12 pt; проред 1; маргине 2 cm) и садржи 60 слика и 32 табеле. Докторска дисертација је подељена на 6 поглавља:

1. Увод (3 стране), 2. Општи део (37 страна), 3. Експериментални део (7 страна), 4. Резултати и дискусија (55 страна), 5. Закључак (1 страна) и 6. Литература (14 страна, 225 цитата). Поред тога дисертација садржи: насловне стране (по 1 страна) и сажетак (по 1 страна) на српском и енглеском језику, листу скраћеница (1 страна), страну са подацима о члановима Комисије (1 страна), захвалницу (1 страна), садржај (1 страна), кратку биографију кандидата (1 страна), библиографију кандидата (1 страна), изјаве о ауторству, истоветности (по 1 страна) и коришћењу (2 стране).

Увод садржи информације о предмету докторске дисертације као и циљеве истраживања. Описана је укратко улога надбубрежних жлезда и истакнут је утицај есенцијалних и токсичних елемената на функционисање ендокриног система. Пружене су информације о бенигним обољењима надбубрежне жлезде као и о значају и примени аналитичких техника у циљу анализе елементалног статуса клиничких узорака. Такође, пружен је увид у типове клиничких узорака и њихов значај у металомици.

У **Општем делу** презентоване су информације о анатомији и физиологији надбубрежних жлезда. Пружен је детаљан увид у хормоне надбубрега и посебна пажња посвећена је ренин-ангиотензин-алдостерон спреси и осовини хипоталамус-хипофиза-надбубрежна жлезда. У даљем тексту детаљно су описана бенигна обољења надбубрежне жлезде, са посебним освртом на дијагностику, симптоматику и учесталост обољења. Такође, пружен је увид у бенигна обољења са малигним потенцијалом и основне информације о најчешћим малигним обољењима надбубрега. Засебни одељак општег дела докторске дисертације посвећен је есенцијалним микроелементима (Mn, Cu, Co, Zn, Se), токсичним микоелементима (Ni As) Cd) Pb) Th) U) и макроелементима (Na, K, Mg, Ca) који су квантификовани у клиничким узорцима представљеним у докторској дисертацији. У даљем тексту наводи се историјат и значај металомике, а наредни одељак посвећен је припреми клиничких узорака за елементалну анализу и аналитичким техникама, индуктивно спрегнутој плазми са масеном спектрометријом (ICP-MS) и индуктивно спрегнутој плазми са оптичком емисионом спектроскопијом (ICP-OES). Пружене су информације о интерференцијама, калибрацији инструмената и начинима уклањања сметњи.

У **Експерименталном делу** наведен је детаљан поступак сакупљања клиничких узорака за потребе дисертације. Такође су наведене етичке дозволе на основу којих су сакупљени хумани биолошки материјали за потребе израде ове докторске дисертације. У даљем тексту наведене су хемикалије које су коришћене током реализације експеримената. Детаљно је описана припрема клиничких узорака за елементалну анализу. Такође су приказане „*Recovery*“ вредности (R) за испитиване елементе добијене анализом различитих СРМ (сертификованих референтних материјала).

Поглавље **Резултати и дискусија** садржи детаљан приказ резултата добијених анализом клиничких узорака адреналног ткивног материјала и пуне крви. Пружене су информације о анализи и статистичкој обради резултата узорака адреналног ткивног материјала и пуне крви пацијената оболелих од адреналних аденома, пацијената оболелих од Кушинговог синдрома и пацијената оболелих од феохромоцитома. Такође, пружене су информације о елементалној анализи контролних узорака адреналног ткивног материјала и узорака пуне крви здравих волонтера. Резултати патолошки измењених ткива и пуне крви поређени су са резултатима контролних узорака.

Закључак даје кратак преглед резултата остварених у оквиру ове докторске дисертације.

Поглавље **Литература** приказује научне радове, књиге и друге релевантне изворе (референце) из области истраживања ове дисертације, који се наводе у тексту дисертације. Ово поглавље садржи 225 литературних навода.

Б. Кратак приказ резултата

Циљ ове докторске дисертације био је да пружи први и свеобухватан увид у профил есенцијалних и токсичних микроелемената и макроелемената контролних/здравих надбубрежних ткива. Даљи циљ обухватао је испитивање и упоређивање концентрација микро- и макроелемената у надбубрежним ткивима пацијената са патохистолошки дијагностикованим бенигним обољењима (аденоми, феохромоцитом или Кушингов синдром) са контролним/здравим ткивима. Трећи циљ дисертације био је да изврши упоредну анализу токсичних и есенцијалних микроелемената и макроелемената у узорцима пуне крви здравих добровољаца и пацијената оболелих од бенигну обољења надбубрежне жлезде (аденоми, феохромоцитом или Кушингов синдром). Постављени циљеви употпуњени су праћењем утицаја релевантних демографских и клиничко-патолошких параметара на концентрације испитиваних елемената, пре свега пола, година живота, конзумације дувана и величине промене (маса) тумора. Како се патогенеза болести код људи може тумачити на нивоу циљног ткива које се анализира, крајњи циљ ове студије је био да се истакне есенцијалан и/или токсичан елемент који би могао да утиче на патогенезу испитиваних болести надбубрежне жлезде.

Узорци ткива надбубрежне жлезде и пуне крви сакупљани су у Центру за ендокрину хирургију Универзитетског клиничког центра Србије у Београду. Укупно 70 пацијената и 50 здравих волонтера добровољно је дало писмени пристанак за учешће у овој студији. Прикупљање клиничких узорака за потребе ове докторске дисертације одобрио је Етички одбор Клиничког центра Србије у Београду (број дозвола 971/7 и 87/14). За реализацију ове студије потпуно су имплементирани етички стандарди претходно дефинисани Хелсиншком декларацијом и њеним даљим амандманима.

Резултати анализе указали су на значајне разлике у елементалном статусу између контролних узорака и патолошки измењених ткива. Контролни узорци адреналног ткивног материјала имали су ниже вредности концентрација Cu, Mn, Se, Zn, K и Mg и више вредности концентрација Pb у односу на ткива адреналних аденома. Супротни резултати добијени су анализом узорака пуне крви. Такође, уочено је да су узорци адреналних аденома са туморским масама већег пречника имали више концентрације Mn, Ni, Pb и U у односу на адреналне аденоме са туморским масама мањег пречника.

У поређењу са узорцима ткива феохромоцитома, контролни узорци ткива имали су значајно ниже

вредности концентрација Zn, Se, Na, K и Mg и више вредности концентрација Mn, Co, Pb и As. Контролни узорци пуне крви имали су значајно више вредности концентрација Mn, Cu, Zn, Se и Mg и ниже вредности концентрација Na, K и Ca у односу на пуну крв пацијената оболелих од феохромоцитома. Испитиване жене имале су значајно више концентрације Se, Pb и Cd у односу на испитиване мушкарце. Такође, уочено је да су узорци пуне крви пацијената оболелих од феохромоцитома који су непушачи имали значајно ниже концентрације Cu и Mn у односу на пушаче.

Контролна адренална ткива имала су значајно више концентрације Ni, Na и K и ниже концентрације Zn, Se, Cd, Th и Mg у односу на ткива пацијената оболелих од Кушинговог синдрома. С друге стране, крв пацијената оболелих од Кушинговог синдрома имала је значајно више концентрације Mn, Ni, As и K и ниже концентрације Co, Cu, Se, Pb, Na и Ca.

Упоредном анализом узорака уочава се да су вредности Se и Zn биле значајно више у свим патолошки измењеним солидним ткивима, док су вредности Ni биле ниже. Вредности калијума су биле значајно ниже у здравим ткивима надбубрега, док су вредности Mg биле значајно више. Посматрањем резултата узорака за пуну крв, уочено је да се у раздвајању контрола од узорака пацијената истачу Cu, Se, Ni и As од микроелемената и K, Ca и Na од макроелемената.

В. Упоредна анализа резултата кандидата са резултатима из литературе

Надбубрежне жлезде су мали, парни органи позиционирани изнад бубрега који имају важну улогу у разноврсним биохемијским процесима [1, 2]. Састоје се из два функционално одвојена дела, који су и различитог ембриолошког порекла: коре (кортекса) која чини око 90% укупне масе целе жлезде и сржи (медуле) [3,4]. Кора лучи хормоне који су деривати холестерола, док срж лучи катехоламинне [5,6]. Добра прокрвљеност и акумулативни капацитет чини надбубреге погодним за процену статуса макроелемената, као и токсичних и есенцијалних микроелемената [7,8]. Студије широм света показале су да се учесталост бенигну обольења надбубрега повећава са старењем, као и да је нешто већа код особа женског пола у односу на мушки пол [9,10]. Елементални профил надбубрежне жлезде није довољно истражен, што се може објаснити ниском учесталошћу обольевања, инвазивним приступом у сакупљању узорака и потешкоћама у сакупљању репрезентативног броја узорака за металомска истраживања. Главни циљ истраживања ове докторске дисертације је била евалуација елементалног састава надбубрежне жлезде са дијагностикованим бенигну обольењима. С обзиром да се етиологија хумане болести поуздано може расветлити на нивоу солидног ткива, компаративна анализа оболелих и контролних надбубрежних ткива истакла је елементе који би могли да играју кључну улогу у патогенези испитиваног бенигну обольења надбубрежне жлезде (аденома, феохромоцитома и Кушинговог синдрома).

Анализом узорака крви проширен је металомски профил и истакнут је циљни елемент који би могао да има улогу у патофизиолошким процесима надбубрега.. Такође, у оквиру дисертације је по први пут пружен увид у садржај елемената контролног и оболелог надбубрежног ткивног материјала, у чему се додатно огледа оригиналност ове докторске дисертације.

Литература:

- [1] E. Pignatti, S. Leng, D.L. Carlone, D.T. Breault, Regulation of zonation and homeostasis in the adrenal cortex, *Mol. Cell. Endocrinol.* (2017) 441:146–155. doi:10.1016/j.mce.2016.09.003.
- [2] E. Lalli, Adrenal cortex ontogenesis. *Best. Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* (2010) 24:853–864. doi: 10.1016/j.beem.2010.10.009.
- [3] C. Drelon, A. Berthon, M. Mathieu, A. Martinez, P. Val, Adrenal cortex tissue homeostasis and zonation: a WNT perspective, *Mol. Cell. Endocrinol.* (2015) 408:156–164. doi:10.1016/j.mce.2014.12.014.
- [4] R. Yates, H. Katugampola, D. Cavlan, K. Cogger, E. Meimaridou, C. Hughes, L. Metherell, L. Guasti, P. King, Adrenocortical development, maintenance, and disease. *Curr. Top. Dev. Biol.* 7 (2013) 106:239–312. doi: 10.1016/B978-0-12-416021-7.00007-9.
- [5] L. Jarolim, J. Breza, H. Wunderlich, Adrenal tumours, *Eur. Urol.* (2003) 43:1–10. doi: 10.1016/S0302-2838(02)00365-2.
- [6] M.M. Fung, O.H. Viveros, D.T. O'Connor, Diseases of the adrenal medulla. *Acta. Physiol. (Oxf).* (2008) 192:325–335. doi:10.1111/j.1748-1716.2007.01809.x.
- [7] T.J. Rosol, J.T. Yarrington, J. Latendresse, C.C. Capen, Adrenal gland: structure, function, and mechanisms of toxicity. *Toxicol Pathol.* (2001) 29:41–48. doi:10.1080/019262301301418847.
- [8] S. Stucker, J. De Angelis, A.P. Kusumbe, Heterogeneity and Dynamics of Vasculature in the Endocrine System During Aging and Disease. *Front. Physiol.* (2021) 12:624928. doi: 10.3389/fphys.2021.624928.
- [9] L. Barzon, N. Sonino, F. Fallo, G. Palu, M. Boscaro. Prevalence and natural history of adrenal incidentalomas. *Eur J Endocrinol.* (2003) 149:273–285. doi: 10.1530/eje.0.1490273.
- [10] A. Ebbehøj, Li D, R.J. Kaur, C. Zhang, S. Singh, T. Li, E. Atkinson, S. Achenbach, S. Khosla, W. Arlt, W.F. Young, W.A. Rocca, I. Bancos, Epidemiology of adrenal tumours in Olmsted County, Minnesota, USA: a population-based cohort study. *Lancet. Diabetes. Endocrinol.* (2020) 11:894–902. doi: 10.1016/S2213-8587(20)30314-4.

Г. Научни радови објављени у међународним часописима и саопштења са скупова који су део докторске дисертације

Резултати истраживања докторске дисертације објављени су у оквиру три научна рада у часописима са SCI листе на којима је кандидаткиња први аутор. Један рад објављен је у часопису категорије M21 и два рада у часописима категорије M22. Такође, резултати су презентовани на два научна скупа, од којих је један категорије M34, а други категорије M64.

Радови у врхунским међународним часописима (M21)

1. **Jagodić J**, Rovčanin B, Krstić Đ, Paunović I, Živaljević V, Manojlović D, Stojsavljević A. Elemental profiling of adrenal adenomas in solid tissue and blood samples by ICP-MS and ICP-OES, *Microchem J.* (2021) 165. [doi: 10.1016/j.microc.2021.106194](https://doi.org/10.1016/j.microc.2021.106194).

Радови у истакнутим међународним часописима (M22)

1. **Jagodić J**, Rovčanin B, Paunović I, Mihailović M, Zečević N, Manojlović D, Stojsavljević A. Elemental Composition of Pheochromocytoma Resolved on Solid/Adrenal Tissue and Whole Blood Level. Biol Trace Elem Res. (2021) [doi: 10.1007/s12011-021-02945](https://doi.org/10.1007/s12011-021-02945).
2. **Jagodić J**, Rovčanin B, Paunović I, Jovanović M, Gavrović-Jankulović M, Manojlović D, Stojsavljević A. The first insight into the trace element status of human adrenal gland accompanied by elemental alterations in adrenal adenomas. J Trace Elem Med Biol. (2021) 63:126658. [doi: 10.1016/j.jtemb.2020.126658](https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2020.126658).

Саопштења са међународних скупова штампана у изводу (M 34)

Jovana Jagodić, Dragan Manojlović, and Aleksandar Stojsavljević, Elemental profile assessment of the pheochromocytoma: examination of the adrenals accompanied by whole blood analysis, 2nd Online ACE Seminar on Chemistry and the Environment led by Early-career scientists, Chem2Change, Environmental Chemistry Towards Global Change, 15th- 16th March, 2022.

Саопштења са скупова од националног значаја штампана у изводу (M64)

Jovana Jagodić, Branislav Rovčanin, Dragan Manojlović, Aleksandar Stojsavljević, Elemental composition of healthy adrenals and adrenal adenomas: whole blood and solid tissue analysis, X Conference of the Serbian Biochemical Society, Kragujevac, September 24 th, 2021.

Д. Провера оригиналности докторске дисертације

Оригиналност ове докторске дисертације је проверена на начин прописан Правилником о поступку провере оригиналности докторских дисертација које се бране на Универзитету у Београду (Гласник Универзитета у Београду, бр. 204/22.06.2018). Помоћу програма 7 iThenticate, утврђено је да количина подударана текста износи 23% и то за два од 345 извора појединачно износи 2%, за један износи 1%, а за остале изворе је мањи од 1%. Подударности од 2% утврђене су са радом кандидаткиње проистеклим из тезе (Jagodić et al., (2021) Microchemical Journal, Elemental profiling of adrenal adenomas in solid tissue and blood samples by ICP-MS and ICP-OES, <https://doi.org/10.1016/j.microc.2021.106194>.) и докторском дисертацијом Александра Стојсављевића (Металомика бенигних и малигних обољења тироидне жлезде, Универзитет у Београду – Хемијски факултет, 2019). Подударност од 1% утврђена је са радом кандидаткиње проистеклим из тезе (Jagodić et al., (2022) Biological Trace Element Research, Elemental

Composition of Pheochromocytoma Resolved on Solid/Adrenal Tissue and Whole Blood Level, doi.org/10.1007/s12011-021-02945-2.)

Утврђене подударности могу се описати као: последица цитата, личних имена, афилијација, назива једињења и скраћеница, назива коришћених материјала и метода и њиховог начина извођења, библиографских података о коришћеној литератури, тзв. општих места и података, што је у складу са чланом 9 овог Правилника. На основу свега изложеног Комисија сматра да је докторска дисертација кандидата Јоване Д. Јагодић оригинална, као и да су у потпуности испоштована академска правила цитирања, те се прописани поступак припреме за њену одбрану може наставити.

Ђ. Закључак

На основу увида у целокупну садржину поднете дисертације под насловом „Металомика бенигну оболјења надбубрежне жлезде“ и на основу свега што је до сада наведено у Извештају за преглед и оцену докторске дисертације, Комисија сматра да је кандидат, мастер хемичар Јована Д. Јагодић, успешно одговорила на све постављене задатке који се тичу претходно задатих циљева. Комисија сматра да опсежна испитивања и резултати објављени у оквиру ове докторске дисертације представљају значајан и оригиналан научни допринос у области металомике надбубрежних оболјења. Посебно је значајно истаћи да је у оквиру ове докторске дисертације пружен први увид у елементални статус здраве надбубрежне жлезде и бенигну оболјења надбубрега.

Резултати истраживања ове докторске дисертације објављени су у оквиру три научна рада у часописима са SCI листе на којима је кандидаткиња први аутор. Један рад објављен је у часопису категорије М21 и два рада у часописима категорије М22. Такође, резултати су презентовани у облику два саопштења на научним скуповима, од којих је један из категорије М34 а други из категорије М64. Комисија сматра да резултати ове докторске дисертације представљају значајан научни допринос у области аналитичке хемије и да се у потпуности уклапају у савремене трендове ове научне дисциплине.

На основу свега изложеног, Комисија предлаже Наставно-научном већу Универзитета у Београду – Хемијског факултета да поднегу докторску дисертацију Јоване Д. Јагодић, под насловом: „Металомика бенигних обољења надбубрежне жлезде“, прихвати и одобри њену одбрану.

Београд, 13.12.2024.

Комисија:

Др Душанка Милојковић-Опсеница, редовни професор Универзитет у Београду-Хемијски факултет, члан

Др Марија Гавровић-Јанкуловић, редовни професор Универзитет у Београду-Хемијски факултет, члан

Др Зоран Глувић, доцент
Универзитет у Београду-Медицински факултет, члан