

ОБРАЗАЦ 3

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ	
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА У КРАГУЈЕВЦУ	
ПРЕДМЕТ	04.11.2025
ОРЕДБА	05 10093

**НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ
ФАКУЛТЕТА МЕДИЦИНСКИХ НАУКА У КРАГУЈЕВЦУ**

и

**ВЕЋУ ЗА МЕДИЦИНСКЕ НАУКЕ
УНИВЕРЗИТЕТА У КРАГУЈЕВЦУ**

На седници Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу одржаној 23.9.2025. године (број одлуке: IV-03-520/15) одређени смо за чланове Комисије за писање Извештаја о оцени научне заснованости теме докторске дисертације под насловом: „Утицај дуванског дима конвенционалних цигарета и аеросола електронских уређаја за испоруку никотина на регенеративни потенцијал мезенхималних матичних ћелија и инфламацију у хроничним инфламацијским болестима”, и испуњености услова кандидата **Николине Кастратовић, магистре фармације и асистента за ужу научну област Медицинска генетика и предложеног ментора проф. др Владислава Воларевића, редовног професора за ужу научну област Медицинска генетика и Микробиологија и имунологија** за израду докторске дисертације.

На основу података којима располажемо достављамо следећи:

ИЗВЕШТАЈ

**О ОЦЕНИ НАУЧНЕ ЗАСНОВАНОСТИ ТЕМЕ И ИСПУЊЕНОСТИ УСЛОВА
КАНДИДАТА И ПРЕДЛОЖЕНОГ МЕНТОРА
ЗА ИЗРАДУ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ**

1. Подаци о теми докторске дисертације
1.1.Наслов докторске дисертације:
Утицај дуванског дима конвенционалних цигарета и аеросола електронских уређаја за испоруку никотина на регенеративни потенцијал мезенхималних матичних ћелија и инфламацију у хроничним инфламацијским болестима
1.2.Научна област докторске дисертације:
Медицинске науке
1.3.Образложење теме докторске дисертације (до 15000 карактера):
1.3.1. Дефинисање и опис предмета истраживања Електронски системи за испоруку никотина (енгл. <i>Electronic nicotine delivery systems</i> , ENDS) су представљени као мање штетна алтернатива конвенционалних, запаљивих цигарета (енгл. <i>Combustible cigarettes</i> , CCs). Једна од главних предности ENDS-а је њихов потенцијал за смањење штетности јер, за разлику од CCs, не производе катран и друге штетне хемикалије које настају сагоревањем дувана. Иако дувански дим CCs и аеросол ENDS-а утичу на бројне ћелијске популације у организму, њихов директан ефекат се примећује првенствено у усној

дупљи, која представља прву линију контакта организма са овим штетним агенсима .

Матичне ћелије периодонталног лигамента (енгл. *Periodontal ligament-derived mesenchymal stem cells*, PDL-MSCs) су специфична врста ћелија са јединственим својствима која им омогућавају да регулишу штетан имуни одговор, смањују упалу, подстичу зарастање ткива и обнављају хомеостазу ткива. Ефекти CCs и ENDS-а на регенеративни и терапеутски потенцијал PDL-MSCs још увек су потпуно непознати.

Дувански дим ремети функцију имунских ћелија чиме се покреће системски инфламацијски одговор. Продужена системска инфламација има фундаментални утицај на прогресију бројних хроничних инфламацијских болести, јер доводи до оштећења, фиброзе и последично до дисфункције ткива и органа. Упркос чињеници да је системски инфламацијски одговор пресудни узрочник прогресије болести попут хроничне обструктивне болести плућа (ХОБП), улцерозног колитиса (УК) и дијабетес мелитуса (ДМ), ефекти CCs и ENDS-а на системску упалу још увек нису познати.

Предмет докторске дисертације је усмерен и на боље разумевање биолошких ефеката CCs и ENDS-а на виталност, пролиферацију и имуномодулаторна својства PDL-MSCs као и на функцију и фенотип имунских ћелија одговорних за прогресију хроничних инфламацијских болести.

1.3.2. Полазне хипотезе

1. H₀ хипотеза: Излагање CCs и ENDS-у не доводи до промена на нивоу пролиферације PDL-MSCs.

H₁ хипотеза: Излагање CCs и ENDS-у доводи до промена на нивоу пролиферације PDL-MSCs.

2. H₀ хипотеза: Излагање CCs и ENDS-у не доводи до промена у вијабилности PDL-MSCs.

H₁ хипотеза: Излагање CCs и ENDS-у доводи до промена у вијабилности PDL-MSCs.

3. H₀ хипотеза: Излагање CCs и ENDS-у не доводи до промена у способности имуномодулације PDL-MSCs.

H₁ хипотеза: Излагање CCs и ENDS-у доводи до промена у способности имуномодулације PDL-MSCs.

4. H₀ хипотеза: Излагање CCs и ENDS-у не доводи до промена фенотипа имунских ћелија одговорних за прогресију ХОБП, УК, ДМ.

H₁ хипотеза: Излагање CCs и ENDS-у доводи до промена фенотипа имунских ћелија одговорних за прогресију ХОБП, УК, ДМ.

5. H₀ хипотеза: Излагање CCs и ENDS-у не доводи до промена функције имунских ћелија одговорних за прогресију ХОБП, УК, ДМ.

H₁ хипотеза: Излагање CCs и ENDS-у доводи до промена функције имунских ћелија одговорних за прогресију ХОБП, УК, ДМ.

1.3.3. План рада

Дизајн докторске дисертације подразумева извођење експерименталне *in vitro* студије, студије на анималном моделу болести и клиничке студије. Утицај CCs и ENDS-а на вијабилност и пролиферацију PDL-MSCs, као и на имуномодулаторни капацитет PDL-MSCs ко-култивисаних са Т лимфоцитима, биће испитан у *in vitro* условима. Ефекти CCs и ENDS-а на модулацију фенотипа и функције имунских ћелија које су одговорне за прогресију ХОБП, УК и ДМ биће

испитивани на мишијим и хуманим моделима. У сврху надимљавања мишева биће коришћене LM1 и LM4E BORGWALDT машине.

1.3.4. Методе истраживања

1.3.4.1. *In vitro* студија

- **Ћелијска линија хуманих мезенхималних матичних ћелија**

Ћелијска линије хуманих PDL-MSCs биће гајене у инкубатору (5% CO₂, 37 °C) у стандардном медијуму (DMEM, Sigma-Aldrich, Saint Louis, MO, USA).

- **Тестови цитотоксичности**

Тестови цитотоксичности—MTS и NRU биће коришћени за процену вијабилности и пролиферације PDL-MSCs изложених дуванском диму CCs и аеросолу ENDS-а. За NRU тест, третиране ћелије ће бити инкубиране 24 сата и оптичка густина биће прочитана на 540nm. За MTS тест, ћелије ће бити инкубиране 72 сата, након чега ће бити мерена апсорпција на 490nm. За мерење апсорбанце у оба есеја ће бити коришћен спектрофотометар Agilent BioTek Epoch (Santa Clara, CA, USA).

- **Мерење цитокина у супернатанту**

Комерцијални ELISA китови ће бити коришћени за мерење цитокина (TNF- α , IFN- γ , TGF- β 1, IL-10) у супернатантима према утврђеном протоколу произвођача (*R&D Systems, Minneapolis, MN, USA*). Апсорбанца ће бити мерена на таласној дужини од 450nm.

- **Ко-култура PDL-MSCs са Т лимфоцитима изложених CCs и ENDS-у**

Ко-култура PDL-MSCs са Т ћелијама ће бити коришћена за проучавање имуномодулаторних ефеката MSC на адаптивне имунске ћелије. Т лимфоцити и PDL-MSCs ће бити засејани у одвојеним одељцима у 24-Transwell®-у и третирани различитим концентрацијама CCs и ENDS-а. Након 72 сата, Т ћелије ће бити сакупљене и анализирани проточном цитометријом.

1.3.4.2. Анимални модел болести

За анимални модел ХОБП-а ће бити коришћени мишеви BALB/С соја, док ће за анимални УК и ДМ модел бити коришћени мишеви соја C57BL/6. Сви експерименти су одобрени од стране Етичког комитета животиња Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, Србија (ХОБП бр. 01-6172/5; УК бр. 01-6172/5-1; ДМ бр. 01-6172/5-2). Сви протоколи ће бити вођени у складу са етичким смерницама које је утврдила Етичка комисија за животиње Факултета медицинских наука.

- **Индукција експерименталног модела хроничних инфламацијских болести**

За анимални ХОБП модел, мишеви ће бити изложени дуванском диму добијеном из 1R6F цигарета (стандардизована експериментална цигарета од дувана, Универзитет Кентаки). Дувански дим ће бити генерисан машином за пушење LM1 Borgwaldt. Гасним анализама ће бити потврђен развој ХОБП-а, након чега ће мишеви бити подељени у две експерименталне (изложени цигаретама (ХОБП^{CCs}) и изложени ENDS-у (ХОБП^{ENDS})) и у једну контролну групу (изложени чистом ваздуху (ХОБП^{КОНТРОЛА})). CCs група ће бити изложена дуванском диму по истом принципу који је коришћен за изазивање болести, док ће животиње из групе ENDS бити изложене аеросолу ENDS-а који је генерисан машином LM4 Borgwaldt.

За анимални УК модел, мишевима ће уместо нормалне воде за пиће бити дат водени раствор DSS (декстран содијум сулфат, 2%, молекулска тежина 40 kDa; TdB Consultancy, Uppsala,

Sweden) током 5 дана *ad libitum*. Након тога, DSS ће бити замењен свежеом, чистом водом током 4 недеље, што ће изазвати фазу опоравка од колитиса. За процену клиничких знакова колитиса за сваког миша биће коришћен индекс активности болести (енгл. Disease Activity Index, DAI). Након детекције болести, мишеви ће бити подељени у две експерименталне (изложени цигаретама (УК^{CCs}) и изложени ENDS-у (УК^{ENDS})) и једну контролну групу (изложени чистом ваздуху (УК^{КОНТРОЛА})).

За анимални модел ДМ, мишевима ће бити дате ињекције вишеструких ниских доза (енгл. multiple low doses, MLD) стрептозотоцина (STZ). Тачније, мишевима ће бити дата дневна интраперитонеална ињекција од 40 mg/kg STZ раствореног у цитратном пуферу са pH од 4,5 током 5 дана заредом. ДМ ће бити дијагностикован присуством високог нивоа глукозе у крви (изнад 10,3 mmol/l) и присуством глукозе у урину (изнад 7,1 mmol/l). Након детекције болести, мишеви ће бити подељени у две експерименталне (изложени цигаретама (ДМ^{CCs}) и изложени ENDS-у (ДМ^{ENDS})) и једну контролну групу (изложени чистом ваздуху (ДМ^{КОНТРОЛА})).

- **Патохистолошка анализа ткива плућа, црева и панкреаса**

Плућа, црева и панкреас биће изоловани и од њих ће бити добијени парафински исечци који ће бити бојени хематоксилин/еозином (H&E). Ткивни исечци ће бити тумачени под светлосним микроскопом (Zeiss Axioskop 40, Jena, Germany; BX51; Olympus, Japan) на основу чега ће бити извршена њихова хистолошка класификација.

- **Изолација моноклеарних ћелија из плућа, ламине проприје и слезине**

За изолацију моноклеара из плућа, ламине проприје и слезине биће коришћене методе механичке разградње и ензимске дигестије.

- **Мерење цитокина у серуму**

Жртвованим мишевима ће бити узета крв из трбушне аорте која ће бити центрифугирана 10 минута на 300 g у циљу изолације серума. ELISA методом према утврђеном протоколу произвођача биће измерена концентрација цитокина у серумима (TNF- α , IFN- γ , IL-1 β , IL-6, IL-10, IL-12, IL-17).

1.3.4.3. Клиничка студија

У клиничку ХОБП студију, укупан број од 73 пацијента ће бити регрутован на Клиници за пулмологију Универзитетског клиничког центра Крагујевац и Институту за плућне болести Војводине, Сремска Каменица. Дијагноза ће бити потврђена спирометријом.

У клиничку УК студију, биће регрутовано укупно 76 пацијената у Центру за гастроентерологију Универзитетског клиничког центра Крагујевац и Центру за гастронетерологију Универзитетског клиничког центра „Бежанијска коса“, Београд. Дијагноза ће бити потврђена ендоскопским (Mayo), хистолошким (Geboes) и клиничким (Truelove/Wittsova) скалама.

У клиничку ДМ студију ће бити регрутован 21 пацијент у Центру за ендокринологију Универзитетског клиничког центра Крагујевац и Центру за ендокринологију Универзитетског клиничког центра „Бежанијска коса“, Београд.. Болест ће бити потврђена вредношћу гликемије наташте једнаке или веће од 126 mg/dL.

Пацијенти оболели од ХОБП, УК и ДМ који користе CCs и ENDS ће бити регрутовани у експерименталне, CCs и ENDS групе, док ће пацијенти који не користе CCs и ENDS, односно непушачи бити регрутовани у КОНТРОЛА групе.

Сви експерименти су одобрени од стране локалних Етичких комисија Универзитетског клиничког центра Крагујевац (бр. 01/22-341), Универзитетског клиничког центра „Бежанијска

коса” (бр. 1711/1) и Института за плућне болести Војводине, Сремска Каменица (бр. 21-ИБ/3). Хелсиншка декларација и принцип добре клиничке праксе биће поштовани. Сви пацијенти ће дати информисани пристанак пре укључења у студију.

- **Изолација моноклеарних ћелија из периферне крви пацијената**

За изолацију имунских ћелија, узорци крви ће бити узети у хепаринизованим епруветама за сакупљање. Моноклеарне ћелије периферне крви биће одвојене од еритроцита и мртвих ћелија помоћу Ficoll Paque (Amersham Biosciences, Otelfingen, Switzerland) реагенса који омогућава сепарацију преко градијента центрифугирања.

- **Анализа фенотипа имунских ћелија изолованих из плућа, ламине проприје и слезине мишева, као и имунских ћелија изолованих из периферне крви пацијената**

Проточном цитометријом, коришћењем моноклонских анти-мишјих антитела за бојење мембранских маркера (CD4, CD3, TLR2, CD14, I-A, CD45, Ly6C/Ly6G, CD206, CD8, F4/80, CD11c, CD11b, CD40, CD49, CD86, CD19, CD56, CD66, IL-23R, CD49b) обележених различитим флуоресцентним бојама (APC, FITC, PE, PerCP) биће одређен процентуални удео и укупан број различитих популација имунских ћелија.

Коришћењем примарно коњугованих моноклонских анти-мишјих антитела (TNF- α , IFN- γ , IL-1 β , IL-4, IL-5, IL-10, IL-12, IL-13, IL-17, IL-22, IL-23, IL-35, Arginase 1, Foxp3, Tbx21, TGF β , ROR γ , GATA3, iNOS, NLRP3) за интрацелуларно бојење биће одређен процентуални удео и укупан број мембрански обележених ћелија које их продукују.

Добијени подаци ће бити анализирани коришћењем програма за анализу софтвера *Flowing* (Turku Bioscience Centre).

- **Статистичка обрада података**

Резултати докторске дисертације ће бити приказани као Mean $\pm$ SE. Једнофакторска ANOVA метода ће бити коришћена за сумирање резултата експерименталних и контролне групе. За статистичку обраду свих података користиће се *SPSS* пакет, верзија 21.0.

1.3.5. Циљ истраживања

Примарни циљ овог истраживања је усмерен на утврђивање утицаја CCs и ENDS-а на регенеративни потенцијал PDL-MSCs које имају значајну улогу у репарацији оштећења изазваних континуираном излагању различитим штетним срединским факторима. Додатно, циљевима овог истраживања је обухваћено и испитивање утицаја различитих дуванских производа на модулацију фенотипа и функције имунских ћелија одговорних за прогресију хроничних инфламацијских болести, са фокусом на ХОБП, УК и ДМ.

1.3.6. Резултати који се очекују

Очекује се да резултати ове докторске дисертације укажу на различите здравствене аспекте употребе CCs и ENDS-а. Очекује се да резултати покажу да ENDS испољавају штетне ефекте на нивоу ћелијских култура, анималних модела и пацијената укључених у клиничким студијама и да постоје значајне разлике у погледу штетности поменутих уређаја у односу на CCs.

1.3.7. Оквирни садржај докторске дисертације са предлогом литературе која ће се користити (до 10 најважнијих извора литературе)

Планирано је да докторска дисертација садржајем обухвати следеће делове: увод, материјал и методе, резултате, дискусију, закључак и литературу. У делу *Увод* ће се представити актуелна научна сазнања о познатим аспектима употребе CCs и ENDS-а, након којег ће се изложити

циљеви и хипотезе истраживања. У одељку *Материјал и методе* ће се детаљно описати дизајн и методолошки приступ који ће бити коришћен у истраживању. Поглавље *Резултати* ће садржати текстуалан, табеларни и графички приказ најзначајнијих резултата ове докторске дисертације док ће се у одељку *Дискусија* резултати ове докторске дисертације тумачити у светлу актуелних и научно валидних резултата сличних истраживања, а најзначајнији закључци и списак библиографских извора коришћених у изради дисертације биће представљени у поглављима *Закључак* и *Литература*, респективно.

1. Sala M, Gotti C. Electronic nicotine delivery systems (ENDS): A convenient means of smoking?. *Pharmacol Res.* 2023;195:106885. doi:10.1016/j.phrs.2023.106885
2. Sultan AS, Jessri M, Farah CS. Electronic nicotine delivery systems: Oral health implications and oral cancer risk. *J Oral Pathol Med.* 2021;50(3):316-322. doi:10.1111/jop.12810
3. Thiem DGE, Donkiewicz P, Rejaey R, et al. The impact of electronic and conventional cigarettes on periodontal health-a systematic review and meta-analysis. *Clin Oral Investig.* 2023;27(9):4911-4928. doi:10.1007/s00784-023-05162-4
4. Herbst RS, Hatsukami D, Acton D, et al. Electronic Nicotine Delivery Systems: An Updated Policy Statement From the American Association for Cancer Research and the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol.* 2022;40(35):4144-4155. doi:10.1200/JCO.22.01749
5. Bravo-Gutiérrez OA, Falfán-Valencia R, Ramírez-Venegas A, Sansores RH, Ponciano-Rodríguez G, Pérez-Rubio G. Lung Damage Caused by Heated Tobacco Products and Electronic Nicotine Delivery Systems: A Systematic Review. *Int J Environ Res Public Health.* 2021;18(8):4079. doi:10.3390/ijerph18084079
6. Bojic S, Volarevic V, Ljubic B, Stojkovic M. Dental stem cells--characteristics and potential. *Histol Histopathol.* 2014;29(6):699-706. doi:10.14670/HH-29.699
7. Volarevic V, Gazdic M, Simovic Markovic B, Jovicic N, Djonov V, Arsenijevic N. Mesenchymal stem cell-derived factors: Immuno-modulatory effects and therapeutic potential. *Biofactors.* 2017;43(5):633-644. doi:10.1002/biof.1374
8. Harrell CR, Djonov V, Volarevic V. The effects of cigarette smoking and nicotine on the therapeutic potential of mesenchymal stem cells. *Histol Histopathol.* 2022;37(2):93-100. doi:10.14670/HH-18-400

1.4. Веза са досадашњим истраживањем у овој области уз обавезно навођење до 10 релевантних референци:

Досадашња истраживања ENDS-а су била усмерена на поређење концентрација штетних супстанци у њиховом аеросолу са саставом дуванског дима традиционалних цигарета. Подаци доступних студија указују да аеросол ENDS-а садржи мање токсичних компонената у односу на дувански дим. Ипак, упркос смањеној концентрацији токсина, аеросол ових уређаја и даље обухвата штетне супстанце које могу негативно утицати на здравље корисника.

1. Gale N, McEwan M, Eldridge AC, Fearon IM, Sherwood N, Bowen E, et al. Changes in Biomarkers of Exposure on Switching From a Conventional Cigarette to Tobacco Heating Products: A Randomized, Controlled Study in Healthy Japanese Subjects. *Nicotine Tob Res.* 2019; 21(9):1220-1227.
2. Kim CY, Lee K, Lee CM, Kim S, Cho HJ. Perceived relative harm of heated tobacco products and electronic cigarettes and its association with use in smoke-free places: A cross-sectional analysis of Korean adults. *Tob Induc Dis.* 2022;20:20.
3. Znyk M, Jurewicz J, Kaleta D. Exposure to Heated Tobacco Products and Adverse Health Effects, a Systematic Review. *Int J Environ Res Public Health.* 2021; 18:6651.

4. Saaoud F, Shao Y, Cornwell W, Wang H, Rogers TJ, Yang X. Cigarette Smoke Modulates Inflammation and Immunity via Reactive Oxygen Species-Regulated Trained Immunity and Trained Tolerance Mechanisms. *Antioxid Redox Signal*. 2023; 38(13-15):1041-1069.
5. Mahmoudzadeh L, Abtahi Froushani SM, Ajami M, Mahmoudzadeh M. Effect of Nicotine on Immune System Function. *Adv Pharm Bull*. 2023; 13(1):69-78.
6. Rehman K, Haider K, Akash MSH. Cigarette smoking and nicotine exposure contributes for aberrant insulin signaling and cardiometabolic disorders. *Eur J Pharmacol*. 2021; 909:174410.
7. Liu Y, Lu L, Yang H, Wu X, Luo X, Shen J, et al. Dysregulation of immunity by cigarette smoking promotes inflammation and cancer: A review. *Environ Pollut*. 2023; 339:122730.
8. Zhang Q, Jeon J, Goldsmith T, Black M, Greenwald R, Wright C. Characterization of an Electronic Nicotine Delivery System (ENDS) Aerosol Generation Platform to Determine Exposure Risks. *Toxics*. 2023;11(2):99.
9. Zhao M, Han Y, Yang Q, et al. Evaluation of the Effects of e-Cigarette Aerosol Extracts and Tobacco Cigarette Smoke Extracts on RAW264.7 Cells. *ACS Omega*. 2023;8(32):29336-29345.
10. Soleimani F, Dobaradaran S, De-la-Torre GE, Schmidt TC, Saeedi R. Content of toxic components of cigarette, cigarette smoke vs cigarette butts: A comprehensive systematic review. *Sci Total Environ*. 2022;813:152667.

1.5. Оцена научне заснованости теме докторске дисертације:

На основу увида у приложени Пријаву докторске дисертације, Комисија за писање извештаја о оцени научне заснованости теме докторске дисертације кандидата Николине Кастратовић закључује да је предложена тема научно оправдана и актуелна. Предмет истраживања је јасно дефинисан, дизајн истраживања и методолошки приступ су приказани на јасан и транспарентан начин. Предмет и циљеви истраживања, постављене хипотезе и методологија истраживања су међусобно усклађени и јасно приказани.

Узевши у обзир распрострањеност употребе електронских уређаја за испоруку, резултати ове докторске дисертације могу допринети бољем сагледавању ефеката узрокованих употребом електронских уређаја за испоруку никотина и расветлити механизме деловања на здравље корисника. У том смислу, резултати ове докторске дисертације поред научног имају и практични и јавно-здравствени значај. Методолошки приступ приказан у докторској дисертацији је актуелан и иновативан што омогућава стварање простора за нова истраживања.

2. Подаци о кандидату

2.1. Име и презиме кандидата:

Николина Кастратовић

2.2. Студијски програм докторских академских студија и година уписа:

Докторске академске студије - медицинске науке, 2019. година

2.3. Биографија кандидата (до 1500 карактера):

Кандидат маг. фарм. Николина Кастратовић је стекла диплому о високом образовању Маистра фармације на Факултету медицинских наука, Универзитета у Крагујевцу 10.07.2019. године са просечном оценом 9,10. Студент је треће године Докторских академских студија на Факултету медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, смер Клиничка и експериментална фармакологија. Маг. фарм. Николина Кастратовић је од школске 2022/2023. године до данас

ангажована првенствено као фацилитатор у извођењу практичне наставе, а потом и као сарадник у настави, а тренутно као асистент на предметима из уже научне области Медицинска генетика на ИАСМ, ИАСС, ИАСФ и ОСС на Факултету медицинских наука у Крагујевцу и одговорно и савесно се бави научно-истраживачким радом.

Николина Кастратовић је добитник награде Факултета медицинских наука за Најбољи научни рад у области базичних наука за 2023. годину. Добитник је награде Young Talent Research 2023 коју додељује Centar of excellence for HArm Reduction (COENAR) Универзитета у Катањи, Италији. Такође, добитник је награде Факултета медицинских наука за Најбољег младог научника у 2024. години.

2.4.Преглед научноистраживачког рада кандидата (до 1500 карактера):

Кандидат Николина Кастратовић је остварила значајан допринос у области биомедицинских наука, са посебним фокусом на проучавање утицаја дуванских производа – укључујући класичне цигарете и електронске системе за доставу никотина – на имунски одговор, инфламацију и регенеративне процесе у организму.

Кроз серију радова објављених у високо ранжираним међународним часописима (категорије M21 и M22), кандидат је истраживао како различити облици конзумирања никотина утичу на имунолошке и инфламаторне процесе код пацијената са хроничним инфламаторним болестима као што су дијабетес, улцерозни колитис и хронична опструктивна болест плућа (ХОБП), али и у експерименталним животињским моделима. Такође, кандидат је испитивао и утицај дуванских производа на матичне ћелије позициониране у периодонталном лигаменту усне дупље, једних од првих ћелија са којима дувански дим долази у контакт и на које остварује најјачи ефекат. Укупно, научни рад кандидата одликује се континуитетом, интердисциплинарним приступом и актуелношћу теме, с обзиром на све већу употребу алтернативних облика уноса никотина. Истраживања су спроведена у сарадњи са признатим домаћим и међународним институцијама, што потврђује значај теме на глобалном нивоу.

2.5.Списак објављених научних радова кандидата из научне области из које се пријављује тема докторске дисертације (аутори, наслов рада, назив часописа, волумен, година објављивања, странице од-до, DOI број¹, категорија):

1. **Kastratovic N**, Arsenijevic A, Harrell CR, Mladenovic V, Djukic A, Volarevic A, Jovanovic D, Zdravkovic M, Macut JB, Djonov V, Volarevic V. Effects of combustible cigarettes and electronic nicotine delivery systems on immune cell-driven inflammation: Evidences from diabetic patients and multiple low dose streptozotocin-treated diabetic mice. J Biochem Mol Toxicol. 2024;38(9):e23841. doi: 10.1002/jbt.23841. **M22**
2. **Kastratovic N**, Markovic V, Arsenijevic A, Volarevic A, Zdravkovic N, Zdravkovic M, Brankovic M, Gmizic T, Harrell CR, Jakovljevic V, Djonov V, Volarevic V. The Effects of Combustible Cigarettes and Electronic Nicotine Delivery Systems on Immune Cell-Driven Inflammation and Mucosal Healing in Ulcerative Colitis. Nicotine Tob Res. 2025;27(3):542-552. doi: 10.1093/ntr/ntae193. **M21**
3. **Kastratovic N**, Zdravkovic N, Cekerevac I, Sekerus V, Harrell CR, Mladenovic V, Djukic A, Volarevic A, Brankovic M, Gmizic T, Zdravkovic M, Bjekic-Macut J, Zdravkovic N, Djonov V, Volarevic V. Effects of Combustible Cigarettes and Heated Tobacco Products on Systemic Inflammatory Response in Patients with Chronic Inflammatory Diseases. Diseases. 2024;12(7):144. doi: 10.3390/diseases12070144. **M22**
4. **Kastratovic N**, Cekerevac I, Sekerus V, Markovic V, Arsenijevic A, Volarevic A, Harrell CR, Jakovljevic V, Djonov V, Volarevic V. Effects of combustible cigarettes and heated tobacco

¹ Уколико публикација нема DOI број уписати ISSN и ISBN

products on immune cell-driven inflammation in chronic obstructive respiratory diseases. Toxicol Sci. 2024;200(2):265-276. doi: 10.1093/toxsci/kfae068. M21 5. Kastratovic N, Markovic V, Harrell CR, Arsenijevic A, Stojanovic MD, Djonov V, Volarevic V. Effects of Combustible Cigarettes and Electronic Nicotine Delivery Systems on the Development and Progression of Chronic Lung Inflammation in Mice. Nicotine Tob Res. 2024;26(6):704-714. doi: 10.1093/ntr/ntad235. M21 6. Kastratovic N, Milosevic-Djordjevic O, Harrell CR, Djonov V, Volarevic V. Effects of combustible cigarettes and electronic nicotine delivery systems on the regenerative properties of mesenchymal stem cells derived from periodontal ligament (PDL-MSCs). Histol Histopathol. 2025;40(7):1041-1049. doi:10.14670/HH-18-854. M22
2.6. Оцена испуњености услова кандидата у складу са студијским програмом, општим актом факултета и општим актом Универзитета (до 1000 карактера): На основу увида у научно-истраживачки рад кандидата Николине Кастратовић, комисија закључује да кандидат испуњава све прописане услове за пријаву теме докторске дисертације у складу са студијским програмом Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, општим актом Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу и општим актом Универзитета у Крагујевцу.
3. Подаци о предложеном ментору
3.1. Име и презиме предложеног ментора: Владислав Воларевић
3.2. Звање и датум избора: Редовни професор, 01.03.2021. (Медицинска генетика) и 28.09.2021. (Микробиологија и имунологија)
3.3. Научна област/ужа научна област за коју је изабран у звање: Научна област: Медицинске науке; Уже научне области: Медицинска генетика, Микробиологија и имунологија
3.4. НИО у којој је запослен: Факултет медицинских наука, Универзитет у Крагујевцу
3.5. Списак референци којима се доказује испуњеност услова за ментора у складу са Стандардом 9 (аутори, наслов рада, назив часописа, волумен, година објављивања, странице од-до, DOI број, категорија): 1. Harrell CR, Volarevic A, Djonov V, Volarevic V. Mesenchymal Stem-Cell-Derived Exosomes as Novel Drug Carriers in Anti-Cancer Treatment: A Myth or Reality? Cells. 2025;14(3):202. doi: 10.3390/cells14030202. M22 2. Harrell CR, Djonov V, Volarevic A, Arsenijevic A, Volarevic V. Mesenchymal Stem Cell-Sourced Exosomes as Potentially Novel Remedies for Severe Dry Eye Disease. J Ophthalmol. 2025;2025:5552374. doi: 10.1155/joph/5552374. M22 3. Volarevic A, Harrell CR, Arsenijevic A, Djonov V, Volarevic V. Therapeutic Potential of Mesenchymal Stem Cell-Derived Extracellular Vesicles in the Treatment of Parkinson's Disease. Cells. 2025;14(8):600. doi: 10.3390/cells14080600. M22 4. Volarevic V, Harrell CR, Arsenijevic A, Djonov V, Volarevic A. Effects of Mesenchymal Stem Cells on Functions of Chimeric Antigen Receptor-Expressing T Lymphocytes and Natural Killer Cells. Cells. 2025;14(13):978. doi: 10.3390/cells14130978. M22

5. **Volarevic V**, Randall Harrell C, Arsenijevic A, Djonov V. An Interplay Between Pericytes, Mesenchymal Stem Cells, and Immune Cells in the Process of Tissue Regeneration. *Anal Cell Pathol (Amst)*. 2025;2025:4845416. doi:10.1155/ancp/4845416. **M22**
6. Harrell CR, Simovic Markovic B, Fellabaum C, Arsenijevic A, Djonov V, **Volarevic V**. Molecular mechanisms underlying therapeutic potential of pericytes. *J Biomed Sci* 2018;25(1):21. doi: 10.1186/s12929-018-0423-7. **M21**
7. Harrell CR, **Volarevic V**. Ion Channels as Potential Drug Targets in Dry Eye Disease and Their Clinical Relevance: A Review. *Cells*. 2024;13(23):2017. doi: 10.3390/cells13232017. **M22**
8. Nikolic A, Simovic Markovic B, Gazdic M, Randall Harrell C, Fellabaum C, Jovicic N, Djonov V, Arsenijevic N, L Lukic M, Stojkovic M, **Volarevic V**. Intraperitoneal administration of mesenchymal stem cells ameliorates acute dextran sulfate sodium-induced colitis by suppressing dendritic cells. *Biomed Pharmacother* 2018; 100:426-432. doi:10.1016/j.biopha.2018.02.060. **M21**
9. Markovic BS, Kanjevac T, Harrell CR, Gazdic M, Fellabaum C, Arsenijevic N, **Volarevic V**. Molecular and Cellular Mechanisms Involved in Mesenchymal Stem Cell-Based Therapy of Inflammatory Bowel Diseases. *Stem Cell Rev* 2018;14(2):153-165. doi:10.1007/s12015-017-9789-2. **M21**
10. Gazdic M, Simovic Markovic B, Arsenijevic A, Jovicic N, Acovic A, Harrell CR, Fellabaum C, Djonov V, Arsenijevic N, Lukic ML, **Volarevic V**. Crosstalk between mesenchymal stem cells and T regulatory cells is crucially important for the attenuation of acute liver injury. *Liver Transpl* 2018;24(5):687-702. doi:10.1002/lt.25049. **M21**

3.6. Spisak referenci kojima se dokazuje kompetentnost mentora u vezi sa predloženom temom doktorske disertacije (autori, naslov rada, naziv časopisa, volumen, godina objavljivanja, stranice od-do, DOI broj, kategorija):

1. Kastratovic N, Arsenijevic A, Harrell CR, Mladenovic V, Djukic A, Volarevic A, Jovanovic D, Zdravkovic M, Macut JB, Djonov V, **Volarevic V**. Effects of combustible cigarettes and electronic nicotine delivery systems on immune cell-driven inflammation: Evidences from diabetic patients and multiple low dose streptozotocin-treated diabetic mice. *J Biochem Mol Toxicol*. 2024;38(9):e23841. doi: 10.1002/jbt.23841. **M22**
2. Kastratovic N, Markovic V, Arsenijevic A, Volarevic A, Zdravkovic N, Zdravkovic M, Brankovic M, Gmizic T, Harrell CR, Jakovljevic V, Djonov V, **Volarevic V**. The Effects of Combustible Cigarettes and Electronic Nicotine Delivery Systems on Immune Cell-Driven Inflammation and Mucosal Healing in Ulcerative Colitis. *Nicotine Tob Res*. 2025;27(3):542-552. doi: 10.1093/ntr/ntae193. **M21**
3. Kastratovic N, Zdravkovic N, Cekerevac I, Sekerus V, Harrell CR, Mladenovic V, Djukic A, Volarevic A, Brankovic M, Gmizic T, Zdravkovic M, Bjekic-Macut J, Zdravkovic N, Djonov V, **Volarevic V**. Effects of Combustible Cigarettes and Heated Tobacco Products on Systemic Inflammatory Response in Patients with Chronic Inflammatory Diseases. *Diseases*. 2024;12(7):144. doi: 10.3390/diseases12070144. **M22**
4. Kastratovic N, Cekerevac I, Sekerus V, Markovic V, Arsenijevic A, Volarevic A, Harrell CR, Jakovljevic V, Djonov V, **Volarevic V**. Effects of combustible cigarettes and heated tobacco products on immune cell-driven inflammation in chronic obstructive respiratory diseases. *Toxicol Sci*. 2024;200(2):265-276. doi: 10.1093/toxsci/kfae068. **M21**
5. Kastratovic N, Markovic V, Harrell CR, Arsenijevic A, Stojanovic MD, Djonov V, **Volarevic V**. Effects of Combustible Cigarettes and Electronic Nicotine Delivery Systems on the Development and Progression of Chronic Lung Inflammation in Mice. *Nicotine Tob Res*. 2024;26(6):704-714. doi: 10.1093/ntr/ntad235. **M21**
6. Kastratovic N, Milosevic-Djordjevic O, Harrell CR, Djonov V, **Volarevic V**. Effects of combustible cigarettes and electronic nicotine delivery systems on the regenerative properties

of mesenchymal stem cells derived from periodontal ligament (PDL-MSCs). Histol Histopathol. 2025;40(7):1041-1049. doi:10.14670/HH-18-854. M22
3.7. Да ли се предложени ментор налази на Листи ментора акредитованог студијског програма ДАС?
ДА
3.8. Оцена испуњености услова предложеног ментора у складу са студијским програмом, општим актом факултета и општим актом Универзитета (до 1000 карактера):
За ментора ове докторске дисертације се предлаже проф. др Владислав Воларевић, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за уже научне области Медицинска генетика и Микробиологија и имунологија, испуњава све услове у складу са Стандардом 9, Правилником о стандардима и поступку за акредитацију студијских програма на високошколским установама, студијским програмом, општим актом Факултета медицинских наука и општим актом Универзитета у Крагујевцу. Проф. др Владислав Воларевић се налази на листи ментора акредитованог студијског програма Докторских академских студија Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу. Истраживачки опус проф. др Владислава Воларевића указује на компетентност ментора у вези са предложеним истраживањем.
4. Подаци о предложеном коментору
4.1. Име и презиме предложеног коментора:
[унос]
4.2. Звање и датум избора:
[унос]
4.3. Научна област/ужа научна област за коју је изабран у звање:
[унос]
4.4. НИО у којој је запослен:
[унос]
4.5. Списак референци којима се доказује испуњеност услова коментора у складу са Стандардом 9 (аутори, наслов рада, назив часописа, волумен, година објављивања, странице од-до, DOI број*, категорија):
[унос]
4.6. Списак референци којима се доказује компетентност коментора у вези са предложеном темом докторске дисертације (аутори, наслов рада, назив часописа, волумен, година објављивања, странице од-до, DOI број, категорија):
[унос]
4.7. Да ли се предложени коментор налази на Листи ментора акредитованог студијског програма ДАС?
[изаберите]
4.8. Оцена испуњености услова предложеног коментора у складу са студијским програмом, општим актом факултета и општим актом Универзитета (до 1000 карактера):
[унос]

5. ЗАКЉУЧАК

На основу анализе приложене документације Комисија за писање извештаја о оцени научне заснованости теме и испуњености услова кандидата и предложеног ментора предлаже да се кандидату Николини Кастратовић одобри израда докторске дисертације под насловом „Утицај дуванског дима конвенционалних цигарета и аеросола електронских уређаја за испоруку никотина на регенеративни потенцијал мезенхималних матичних ћелија и инфламацију у хроничним инфламацијским болестима” и да се за ментора именује проф. др Владислав Воларевић, редовни професор за уже научне области Медицинска генетика и Микробиологија и имунологија Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу.

Чланови комисије:



Марина Костић, редовни професор

Факултет медицинских наука Универзитета у
Крагујевцу

Фармакологија и токсикологија

Председник комисије



Александар Арсенијевић, ванредни професор

Факултет медицинских наука Универзитета у
Крагујевцу

Онкологија

Члан комисије



Ванеса Секеруш, доцент

Медицински факултет Универзитета у Новом
Саду

Биохемија

Члан комисије