

**НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ  
УНИВЕРЗИТЕТА У БЕОГРАДУ – ХЕМИЈСКОГ ФАКУЛТЕТА**

**Предмет:** Извештај о оцени научне заснованости и оправданости предложене теме за израду докторске дисертације **Јоване Д. Јагодић**, мастер хемичара, студента докторских студија Универзитета у Београду -Хемијског факултета.

На редовној седници Наставно-научног већа Хемијског факултета Универзитета у Београду, одржаној 9. септембра 2021. године (722/1), изабрани смо за чланове Комисије за подношење Извештаја о оцени научне заснованости и оправданости предложене теме за израду докторске дисертације кандидата **Јоване Д. Јагодић**, мастер хемичара, пријављене под називом:

**„Металомика бенигну обольења надбубрежне жлезде“**

На основу поднете документације и увида у досадашњи рад кандидата подносимо следећи

**ИЗВЕШТАЈ**

**А. Биографски подаци о кандидату**

Јована Д. Јагодић је рођена 20. децембра 1994. године у Сомбору. Основну и средњу школу (XIII београдска гимназија, друштвенојезички смер) завршила је у Београду. Школске 2013/14. године уписала је основне академске студије Хемијског факултета Универзитета у Београду (студијски смер: Хемија животне средине, просечна оцена у току основних студија: 7,56). Завршни рад на основним академским студијама при катедри за Аналитичку хемију под насловом „Електрохемијска квантификација природног алкалоида тубокурарина у органским и воденим помоћним електролитима. Примена на реалним узорцима.“ одбранила је у 2018. године са оценом 10. Мастер академске студије (студијски смер: Хемија животне средине) завршила је 2019. године са просечном оценом

9,25. Мастер рад при катедри за Аналитичку хемију под насловом „Фотокаталитичке особине  $TiO_2$  допованог Се и Fe“ одбранила је у јулу 2019. године са оценом 10. Докторске академске студије (смер: Хемија) уписала је 2019. године при Катедри за аналитичку хемију Хемијског факултета, под менторством проф. др Драгана Манојловића, редовног професора и др Александра Стојсављевића, научног сарадника. Од школске 2020/21. године ангажована је као сарадник у настави за извођење лабораторијских вежби на предмету Аналитичка хемија у форензици, за студијску групу хемија (ОАС).

Јована Д. Јагодић се бави научно-истраживачким радом из области аналитичке хемије и металомике. Њен научно-истраживачки рад обухвата оптимизацију метода заснованих на индуковано спрегнутој плазми за тачну и прецизну квантификацију макроелемената, токсичних и есенцијалних микроелемената у клиничким узорцима (телесним течностима, телесним производима, ткивима) као и проналажење елемента (или елементалних односа) који би могао да игра значајну улогу у етиологији испитиваних хуманих обољења.

Члан је Српског хемијског друштва и Српског биохемијског друштва.

### **Б. Објављени научни радови и саопштења**

Јована Д. Јагодић је коаутор 7 научних радова објављених у часописима са SCI листе. Један рад је објављен у међународном часопису изузетних вредности (M21a), један је објављен у врхунском међународном часопису (M21), пет радова је објављено у истакнутим међународним часописима (M22). Кандидаткиња је коаутор 3 саопштења, која су штампана у изводу на скуповима од националног значаја.

#### **M21a - Радови у истакнутим међународним часописима**

1. Stojsavljević A, Rovčanin B, **Jagodić J**, Radojković DD, Paunović I, Gavrović-Jankulović M, Manojlović D. Significance of arsenic and lead in Hashimoto's thyroiditis demonstrated on thyroid tissue, blood, and urine samples. Environ Res. (2020) 186:109538. [doi: 10.1016/j.envres.2020.109538](https://doi.org/10.1016/j.envres.2020.109538).

#### **M21 - Радови у истакнутим међународним часописима**

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).

#### **M22 - Радови у истакнутим међународним часописима**

1. Stojsavljević A, Rovčanin B, Krstić Đ, **Jagodić J**, Borković-Mitić S, Paunović I, Živaljević V, Mitić B, Gavrović-Jankulović M, Manojlović D. Cadmium as main endocrine disruptor in papillary thyroid carcinoma and the significance of Cd/Se ratio for thyroid tissue pathophysiology. *J Trace Elem Med Biol.* (2019) 55:190–195. [doi: 10.1016/j.jtemb.2019.06.009](https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2019.06.009).

2. Stojsavljević A, **Jagodić J**, Vujotić L, Borković-Mitić S, Rašić-Milutinović Z, Jovanović D, Gavrović-Jankulović M, Manojlović D. Reference values for trace essential elements in the whole blood and serum samples of the adult Serbian population: significance of selenium deficiency. *Environ Sci Pollut Res Int.* (2020) 27:1397–1405. [doi: 10.1007/s11356-019-06936-8](https://doi.org/10.1007/s11356-019-06936-8).

3 **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).

4. Stojsavljević A, Rovčanin B, **Jagodić J**, Krstić Đ, Paunović I, Gavrović-Jankulović M, Manojlović D. Alteration of Trace Elements in Multinodular Goiter, Thyroid Adenoma, and Thyroid Cancer. *Biol Trace Elem Res.* (2021) 6. [doi: 10.1007/s12011-020-02542-9](https://doi.org/10.1007/s12011-020-02542-9).

5. **Jagodić J**, Rovčanin B, Borković-Mitić S, Vujotić L, Avdin V, Manojlović D, Stojsavljević A. Possible zinc deficiency in the Serbian population: examination of body fluids, whole blood and solid tissues. *Environ Sci Pollut Res Int.* (2021) 24:1–8. [doi: 10.1007/s11356-021-14013-2](https://doi.org/10.1007/s11356-021-14013-2).

#### **M34 - Саопштења са међународних скупова штампана у изводу**

1. Aleksandar Stojsavljević, **Jovana Jagodić**, Sara Mladenović, Branislav Rovčanin, Ivan Paunović, Slavica Borković-Mitić, Marija Gavrović-Jankulović, Dragan Manojlović, The potential role of lead and selenium in pathogenesis of colloid goiter disease, IX Conference of the Serbian Biochemical Society, Belgrade, November 14<sup>th</sup>–16<sup>th</sup>, 2019.

2. **Jovana Jagodić**, Aleksandar Stojsavljević, Ljiljana Vujotić, Branislav Rovčanin, Marija Gavrović-Jankulović, Dragan Manojlović, Trace metal alterations in the blood, cerebrospinal

fluid and tissue samples of patients with glioblastomas, Japan-Serbia Environmental Exchange Symposium, February 21, 2020.

**3. Jovana Jagodić**, Dragan Manojlović, Aleksandar Stojšavljević, Potential zinc deficiency in the Serbian population highlighted on clinical samples, Twinning of research activities for the frontier research in the fields of food, nutrition and environmental ‘omics’ — FoodEnTwin, June 16<sup>th</sup> – 18<sup>th</sup>, 2021.

## **В. Образложење теме**

**1. Научна област:** Хемија

**Ужа научна област:** Аналитичка хемија

### **2. Предмет рада**

У оквиру ове докторске дисертације одређиваће се статус макро- и микроелемената у узорцима ткива надбубрежне жлезде и пуне крви пацијената са дијагностикованим бенигним обољењима надбубрежне жлезде. Циљ истраживања ове докторске дисертације обухвата проналажење елемента који би могао да игра значајну улогу у етиологији испитиваних обољења. Такође, предмет овог истраживања је и проналажење елементалних односа који би могли да буду од значаја за раздвајање здравих испитаника од пацијената са бенигним обољењима надбубрежне жлезде.

Етички одбор Универзитетског Клиничког центра Србије је одобрио истраживање у циљу израде докторске дисертације (бр. дозволе: 1576/2020) на који је Етички одбор Хемијског факултета Универзитета у Београду дао мишљење (Решење број 2-9/21).

### **3. Научни циљ истраживања**

Научни циљ ове докторске дисертације обухвата:

- Оптимизацију метода заснованих на индуковано спрегнутој плазми за одређивање концентрација елемената у клиничким узорцима.
- Сагледавање статуса есенцијалних и токсичних елемената у траговима (металом) у контролним/здравим узорцима ткива надбубрежне жлезде.

- Упоредну анализу здравих адреналних ткива са другим популационим групама широм света.
- Сагледавање статуса есенцијалних и токсичних елемената у траговима (металом) у надбубрежним ткивима пацијената са патохистолошки дијагностикованим бенигним обољењима (аденомима и феохромоцитомима).
- Сагледавање статуса макро- и микроелемената у узорцима пуне крви здравих испитаника (волонтера) и пацијената који пате од бенигнуа обољења надбубрега.
- Проширивање информација о елементалном статусу на основу пола, узраста и других биолошких и клиничко-патолошких параметара (нпр. величине тумора, његове локализације).
- Компаративну анализу горе поменутих група применом уни- и мултиваријантних хеометријских метода за обраду података.

#### **4. Методе истраживања**

У оквиру ове докторске дисертације биће коришћени следећи експериментали постуци, методе и технике:

- спектофотометријски тестови за одређивање концентрација макроелемената (Na, Ca, K, Mg) и микроелемената (Cu, Zn, Fe);
- микроталасна дигестија за потпуно разарање клиничких узорака;
- индуковано спрегнута плазма са оптичко-емисионом спектроскопском детекцијом, у циљу одређивања концентрације микроелемената;
- индуковано спрегнута плазма са масеном спектроскопском детекцијом, у циљу одређивања концентрације елемената у (ултра)траговима и
- униваријантне и мултиваријантне хеометријске методе за обраду резултата.

#### **5. Актуелност проблематике**

Надбубрежне жлезде су мали, парни органи позиционирани изнад бубрега који имају важну улогу у многобројним биохемијским процесима [1,2]. Састоје се из два функционално одвојена дела: 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 катехолаmine [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 оболела надбубрега повећава са годинама, 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 је последица ниске учесталости обољевања, инвазивног приступа у сакупљању узорака и потешкоћа у сакупљању репрезентативног броја узорака за металомска истраживања. С тим у вези, ова докторска дисертација има за циљ да пружи први увид у елементални састав здравог надбубрежног ткива и спроведе поуздану компаративну анализу са елементалним саставом оболелих надбубрежних ткива различите етиологије на ткивном нивоу (солидном и везивном).

## **6. Очекивани резултати**

Добијени резултати пружили би први увид у елементални састав здравог ткива надбубрега. С обзиром да се етиологија болести може расветлити једино на нивоу солидног ткива, компаративном анализом оболелих и здравих надбубрежних ткива истакао би се елемент који би могао да игра кључну улогу у патогенези испитиваног бенигну оболела надбубрежне жлезде. Анализом узорака крви проширио би се металомски профил и истакао поремећај у хомеостази аденома и феохромоцитоме, док би елементални однос могао да послужи као погодан биомаркер за испитивано обољење надбубрежне жлезде.

## **7. 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](https://doi.org/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](https://doi.org/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](https://doi.org/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.*

- (2013) 106:239–312. [doi: 10.1016/B978-0-12-416021-7.00007-9](https://doi.org/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](https://doi.org/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](https://doi.org/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](https://doi.org/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](https://doi.org/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](https://doi.org/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](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(20)30314-4).

### **Г. Закључак**

На основу свега изложеног сматрамо да предложена тема одговара савременим трендовима из области аналитичке хемије. Предложена тема докторске дисертације је научно утемељена и оправдана. Планираним начином реализације истраживања се могу остварити дефинисани циљеви докторске дисертације.

У складу са Законом о високом образовању и Статутом Хемијског факултета Универзитета у Београду, сматрамо да кандидат испуњава све предвиђене услове за одобрење израде докторске дисертације. На основу свега изложеног Комисија предлаже Наставно-научном већу Универзитета у Београду – Хемијског факултета да одобри израду докторске дисертације **Јоване Д. Јагодић**, мастер хемичара, студента докторских студија Универзитета у Београду – Хемијског факултета под називом:

**„Металомика бенигну оболјења надбубрежне жлезде“**

За менторе се предлажу др Драган Д. Манојловић, редовни професор Универзитета у Београду – Хемијског факултета и др Александар Б. Стојсављевић, научни сарадник Иновационог центра Хемијског факултета, Универзитета у Београду.

Списак радова предложених ментора из којих се може видети да испуњавају услове из Стандарда за акредитацију студијских програма дати су у Прилогу.

У Београду, 27.09.21.

### **КОМИСИЈА**

1. Др Драган Манојловић, редовни професор, Универзитет у Београду-Хемијски факултет, ментор
2. Др Александар Стојсављевић, научни сарадник, Иновациони центар Хемијског факултета Универзитета у Београду, ментор
3. Др Душанка Милојковић Опсеница, редовни професор, Универзитет у Београду-Хемијски факултет, члан
4. Др Марија Гавровић Јанкуловић, редовни професор, Универзитет у Београду-Хемијски факултет, члан
5. Др Љиљана Вујотић, редовни професор, Универзитет у Београду-Медицински факултет, члан



## Изабрани радови предложеног ментора др Драгана Д. Манојловића

[1] Stojsavljević A, Trifković J, Rasić-Milutinović Z, Jovanović D, Bogdanović G, Mutić J, **Manojlović D.** Determination of toxic and essential trace elements in serum of healthy and hypothyroid respondents by ICP-MS: A chemometric approach for discrimination of hypothyroidism. *J Trace Elem Med Biol.* (2018) 48:134–140. [doi: 10.1016/j.jtemb.2018.03.020](https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2018.03.020).

[2] Stojsavljević A, Škrivanj S, Trifković J, Djoković N, Trifunović SR, Borković-Mitić S, **Manojlović D.** The content of toxic and essential elements in trabecular and cortical femoral neck: a correlation with whole blood samples. *Environ Sci Pollut Res Int.* (2019) 26:16577–16587. [doi: 10.1007/s11356-019-04796-w](https://doi.org/10.1007/s11356-019-04796-w).

[3] Stojsavljević A, Borković-Mitić S, Vujotić L, Grujičić D, Gavrović-Jankulović M, **Manojlović D.** The human biomonitoring study in Serbia: Background levels for arsenic, cadmium, lead, thorium and uranium in the whole blood of adult Serbian population. *Ecotoxicol Environ Saf.* (2019) 169:402–409. [doi: 10.1016/j.ecoenv.2018.11.043](https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2018.11.043).

[4] Bouffier L., **Manojlovic D,** Kuhn A., Sojic N. Advances in bipolar electrochemiluminescence for the detection of biorelevant molecular targets. *Curr Opin Electrochem* (2019). [doi:10.1016/j.coelec.2019.04.004](https://doi.org/10.1016/j.coelec.2019.04.004).

[5] Stojsavljević A, Sokić-Milutinović A, Rovčanin B, Tončev L, **Manojlović D.** Profiling of Circulatory Elements Reveals Alteration of Essential and Toxic Trace Metals in Crohn's Disease. *Biol Trace Elem Res.* (2021). [doi: 10.1007/s12011-021-02862-4](https://doi.org/10.1007/s12011-021-02862-4).

## Изабрани радови предложеног ментора др Александра Б. Стојсављевића

[1] **Stojsavljević A**, Rovčanin B, Krstić Đ, Borković-Mitić S, Paunović I, Diklić A, Gavrović-Jankulović M, Manojlović D. Risk Assessment of Toxic and Essential Trace Metals on the Thyroid Health at the Tissue Level: The Significance of Lead and Selenium for Colloid Goiter Disease. *Expo Heal.* (2019). doi: [10.1007/s12403-019-00309-9](https://doi.org/10.1007/s12403-019-00309-9).

[2] **Stojsavljević A**, Rovčanin B, Krstić Đ, Borković-Mitić S, Paunović I, Kodranov I, Gavrović-Jankulović M, Manojlović D. Evaluation of trace metals in thyroid tissues: Comparative analysis with benign and malignant thyroid diseases. *Ecotoxicol Environ Saf.* (2019) 183:109479. doi: [10.1016/j.ecoenv.2019.109479](https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2019.109479).

[3] **Stojsavljević A**, Vujotić L, Rovčanin B, Borković-Mitić S, Gavrović-Jankulović M, Manojlović D. Assessment of trace metal alterations in the blood, cerebrospinal fluid and tissue samples of patients with malignant brain tumors. *Sci Rep.* (2020) 10:3816. doi: [10.1038/s41598-020-60774-0](https://doi.org/10.1038/s41598-020-60774-0).

[4] **Stojsavljević A**, Rovčanin B, Impact of essential and toxic trace metals on thyroid health and cancer: A review. *Expo and Health.* (2021). doi: [10.1007/s12403-021-00406-8](https://doi.org/10.1007/s12403-021-00406-8).

[5] **Stojsavljević A**, Rovčanin M, Rovčanin B, Miković Ž, Jeremić A, Perović M, Manojlović D. Human biomonitoring of essential, nonessential, rare earth, and noble elements in placental tissues. *Chemosphere.* (2021) 285:131518. doi: [10.1016/j.chemosphere.2021.131518](https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2021.131518).