

НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ УНИВЕРЗИТЕТА У БЕОГРАДУ - БИОЛОШКОГ ФАКУЛТЕТА

На II редовној седници Наставно-научног већа Универзитета у Београду – Биолошког факултета, одржаној 13.11.2020. године, на основу молбе ментора, др Ђурђице Игњатовић вишег научног сарадника Института за биолошка истраживања „Синиша Станковић” – Института од националног значаја за Републику Србију, Универзитета у Београду, одређена је Комисија за преглед и оцену докторске дисертације Катарине Д. Бојовић, дипломираног дефектолога, логопеда у Ординацији из психијатрије „Др Селаковић“, под насловом **„Повезаност неуроразвојних поремећаја са варијантама гена за лактазу, хумани антиген леукоцита и рецептор витамина Д, као и са присуством опиоидних пептида у урину и цревном дисбиозом“**, у саставу: др Катарина Зељић, ванредни професор, Универзитет у Београду, Биолошки факултет, др Маја Толиначки, виши научни сарадник, Универзитет у Београду, Институт за молекуларну генетику и генетичко инжењерство, др Биљана Станковић, научни сарадник, Универзитет у Београду, Институт за молекуларну генетику и генетичко инжењерство.

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 Катарине Бојовић, под насловом **“Повезаност неуроразвојних поремећаја са варијантама гена за лактазу, хумани антиген леукоцита и рецептор витамина Д, као и са присуством опиоидних пептида у урину и цревном дисбиозом”**, написана је на 90 страна. На почетку дисертације приложен је сажетак на српском и енглеском језику (2 стране). Дисертација обухвата поглавља: Увод (12 страна), Циљеви (4 стране), Материјал и методе (18 страна), Резултати (20 страна), Дискусија (14 страна), Закључци (4 стране), Литература (18 страна). Дисертација садржи 16 табела (10 у поглављу Материјал и методе и 6 у поглављу Резултати) и 8 слика (1 у поглављу Материјал и методе и 7 у поглављу Резултати). Поглавље Литература садржи 301 библиографску јединицу. Поред наведених основних поглавља, докторска дисертација садржи листу скраћеница (1 страна), биографију кандидата (4 стране) и неопходне потписане изјаве (6 стране).

АНАЛИЗА ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ:

Докторска дисертација Катарине Д. Бојовић обухвата истраживање повезаности неуроразвојних поремећаја са варијантама гена за лактазу, хумани антиген леукоцита и рецептор витамина Д, као и са присуством опиоидних пептида у урину и цревном дисбиозом.

Неуроразвојни поремећаји (*eng. neurodevelopmental disorders - NDD*) су поремећаји који се јављају рано у детињству и карактерише их кашњење у једној или више сфера развоја: говорнојезичкој, сензомоторној и/или социоемоционалној. Најтежа форма ових поремећаја је аутизам који се одликује неадекватним социјалним интеракцијама, квалитативним оштећењем комуникационих способности, стереотипним понашањем и сензорним дисфункцијама. Иако етиологија развојних поремећаја још увек није довољно позната, сматра се да значајну улогу имају генетички и средински фактори, као и њихова интеракција. Посебна пажња у последње време посвећује се коморбидним стањима, првенствено гастроинтестиналним (ГИ) сметњама. Једна од теорија која објашњава везу између ГИ система и централног нервног система (ЦНС) је Опиоидна теорија. Према овој теорији опиоидни пептиди, пореклом од протеина казеина и глутена, услед повећане пропустљивости цревног епитела, пролазе кроз интестиналну баријеру, улазе у циркулацију и пролазећи кроз крвномождану баријеру реагују са опиоидним рецепторима у ЦНС-у доводећи до настанка симптома као што су стереотипије, хиперактивност и кашњење у говорно-језичком развоју. У клиничкој пракси примећено да примена дијете без глутена и казеина доприноси бржој рехабилитацији деце са аутизмом и другим развојним поремећајима. За сада није потпуно разјашњено да ли повећана пропустљивост цревног епитела настаје као последица неког урођеног дефекта црвене баријере, или као последица инфламације настале због интолеранције на неку компоненту хране или црвене дисбиозе.

Поглавље **Увод** је конципирано тако да прати теоријски оквир области из циљева дисертације, те су објашњени неки од основних појмова који су важни за разумевање тезе. Поглавље садржи седам тематских целина. У првој целини је објашњено шта су то неуроразвојни поремећаји, наведени су дијагностички критеријуми, као и поремећаји који у њих спадају. Посебно је издвојен и објашњен аутизам, као најтежа форма неуроразвојних поремећаја. У другој целини су описани етиолошки, генетички и средински фактори, који могу довести до настанка аутизма и других неуроразвојних поремећаја. У трећој целини су описана коморбидна стања са посебним освртом на ГИ сметње као коморбидитет који се јавља са изузетно високом учесталости код особа са аутизмом. Четврта област обухвата Опиоидну теорију према којој опиоидни пептиди, пореклом од протеина казеина и глутена, услед повећане пропустљивости црвене и крвномождане баријере, могу довести до настанка неких неуропсихијатријских симптома, укључујући и симптоме који су присутни код аутизма. У Петој области описане су клиничке карактеристике и генетичке варијанте асоциране са целијачном болести (ЦБ) и лактозном интолеранцијом (ЛИ), као могућим узроцима повећане црвене пропустљивости у неуроразвојним поремећајима. Шеста област се односи на цревну дисбиозу код особа са неуроразвојним поремећајима, као фактор ризика за настанак повећане црвене пропустљивости, као и на бактеријске метаболите, масне

киселине кратких ланаца (*eng.* Short chain fatty acids - SCFA) које имају бројне функције како на нивоу црева тако и на нивоу ЦНС-а. Седма целина се односи на нутритивне дефицијенције, превасходно дефицијенцију витамина Д, која је често описивана код особа са аутизмом, рецептор за витамин Д (*eng.* vitamin D receptor-VDR) који има значајну улогу у развоју ЦНС-а, посебно VDR FokI генетичку варијанту која се доводи у везу са епилепсијом и аутоимунским болестима која су честа коморбидна стања у аутизму.

У поглављу **Циљеви** је истакнуто да је предмет ове дисертације испитивање генетичких варијанти повезаних са глутенском интолеранцијом, лактозном интолеранцијом и измењеном транскриптивном активношћу рецептора за витамин Д, као и да испита присуство цревне дисбиозе и опиоидних пептида у урину деце са развојним поремећајима.

Кандидаткиња је јасно и у таксативној форми навела постављене циљеве докторске дисертације. Основни циљеви су били:

- испитивање присуства казо- и глутен егзорфина у урину пацијената и у контролној групи;
- испитивање учесталости варијанти гена у *HLA-DQ* локусу (*DQA1*, *DQB1* и *DRB1* алели) асоцираних са настанком целијачне болести у групи пацијената и контролној групи и испитивање њихове корелације са присуством казо- и глутен егзорфина у урину;
- испитивање учесталости генетичке варијанте *LCT* -13910C>T, асоциране са лактозном интолеранцијом, у групи пацијената и контролној групи и испитивање њихове корелације са присуством казо- и глутен егзорфина у урину;
- испитивање учесталости генетичке варијанте *VDR FokI* rs2228570, асоциране са измењеном транскриптивном активношћу овог рецептора, у групи пацијената и контролној групи и испитивање асоцијације *VDR FokI* генотипа са нивоом метаболички активне форме витамина Д – калцидиола у серуму пацијената;
- испитивање састава цревне микробиоте деце са неуроразвојним поремећајима у односу на здраву популацију, њеног диверзитета и одређивање кључних бактерија које су у мањој или већој мери заступљене код пацијената у односу на контролну групу деце;
- испитивање да ли неки од тестираних фактора имају потенцијал дијагностичких, терапеутских или прогностичких биомаркера;

У поглављу **Материјал и методе** детаљно су описани: (1) испитаници у експерименталној и контролној групи, са посебним освртом на критеријуме за селекцију испитаника, (2) припрема узорака урина и анализа опиоидних пептида (егзорфина) методом течне хроматографије високих перформанси, (3) генотипизација генетичких варијанти асоцираних са ЦБ и лактозном интолеранцијом као и варијанте *VDR FokI*, (4) анализа специфичности у саставу цревне микробиоте деце са неуроразвојним поремећајима као и анализа садржаја масних киселина кратког ланца из фецеса, и (5) статистичка анализа резултата.

У оквиру првог дела поглавља Материјал и методе је дат детаљан приказ одлика групе испитаника укључених у студију. Наведено је да је у истраживању учествовало 100 деце узраста од 18 месеци до 11 година из Србије и Хрватске са постављеном неком од дијагноза NDD. Кандидаткиња је дала посебан осврт на етичке аспекте одобрења студије тј. укључивања испитаника у студију. Већина деце из узорка пацијената је од раног узраста била подвргнута неком облику рехабилитационог третмана и имала је једну или више ГИ сметњи. Контролном групом обухваћено је 95 испитаника узраста између 1 и 15,8 година која нису

имала развојне ни ГИ сметње, и која нису била у сродству са испитаницима из групе пацијената. На овом узорку испитивана је учесталост генетичке варијанте *LCT*-13910C>T, асоциране са лактозном интолеранцијом, варијанти гена у *HLA-DQ* локусу асоцираних са ЦБ као и учесталост генетичке варијанте *VDR* FokI. Генетичке варијанте у свим горе поменутих генима одређене су методама које су базирани на PCR анализи. Генотипизација *HLA-DQA1*, *HLA-DQB1* и *HLA-DRB1* вршена је методом ланчане реакције полимеразе са прајмерима специфичним за сваку испитивану варијанту гена *HLA* (PCR-SSP), праћеном фрагмент анализом на капиларној електрофорези. Генотипизација варијанте -13910 C>T узводно од гена за лактазу *LCT* као и генотипизација FokI (rs2228570) варијанте у гену *VDR* извршена је помоћу методе ланчане реакције полимеразе са анализом полиморфизма дужине рестрикционих фрагмената (PCR-RFLP).

У оквиру групе од 100 испитаника селектована је подгрупа, која је обухватила 36 деце са NDD, код којих су узимани узорци фецеса у циљу испитивања специфичности састава цревне микробиоте и њеног диверзитета као и одређивања заступљености кључних бактерија присутних код деце са NDD у односу на контролну групу пацијената. Изолована ДНК из узорка фецеса коришћена је као матрица за PCR реакције. Коришћена су три сета прајмера: универзални, специфични за лактобациле и специфични за бифидобактерије. За анализу гДНК ампликона добијених PCR реакцијом коришћена је гел електрофореза у денатуришућем градијенту (*eng.* Denaturing Gradient Gel Electrophoresis – DGGE). Након завршене PCR-DGGE анализе, фрагменти који су били статистички различито заступљени у групи пацијената у односу на контролну групу, селектовани су за секвенцирање. Нивои SCFA, као индиректни показатељ дисбаланса у саставу цревне микробиоте, одређен је методом течне хроматографије високих перформанси (*eng.* High-Performance Liquid Chromatography-HPLC). Свих 36 пацијената селектовано је на првим прегледима, пре било каквих медицинских (узимање пробиотика, пребиотика, антибиотика или антимицотика) или нутриционистичких третмана који би могли да имају утицај на састав цревне микробиоте три месеца пре давања узрока фецеса. По истим критеријумима селектована су и деца из контролне групе (28 здраве деце).

Дато је објашњење да је због тешкоћа у прикупљању урина код мале деце, посебно селектовано 26 пацијената са неуроразвојним поремећајима и 26 контрола за HPLC анализу урина у циљу квантификације укупне количине пептида, као и количине глутен егзорфина и говеђих казоморфина. Пацијенти, као и контроле, за ову посебну подгрупу селектовани су по истим критеријумима као и пацијенти и контроле из претходних подгрупа.

У делу који се односио на статистичку анализу резултата, дат је подробен опис и објашњење свих коришћених параметријских и непараметријских статистичких тестова за обраду добијених резултата.

У поглављу **Резултати** постоји девет тематских целина у оквиру којих су дати одговарајући табеларни и илустративни прикази. Првом тематском целином приказан је демографски и клинички опис испитаника укључених у студију. Подаци су показали да су ГИ поремећаји присутни код 57,5% пацијената са NDD, као и да је код великог броја пацијената са NDD (97,5%) откривена интолеранција на неке намирнице. Такође, код 76,5% испитаника са NDD евидентирана је дефицијенција или инсуфицијенција витамина Д.

Друга тематска целина представља резултате испитивања присуства опиоидних пептида у узорцима урина деце са NDD. Ниво укупних пептида у групи пацијената није био значајно виши у односу на контролну групу испитаника. Међутим, примећено је да 30,8% пацијената има повишене вредности укупних пептида, док је ово повећање примећено код само 7,7% испитаника из контролне групе. Нивои казоморфина били су повишени код 61,5% пацијената са NDD у односу на 19,2 % код здраве деце. Глутен егзорфини били су повишени код 30,8% пацијената са NDD, док код здраве деце није уочен виши ниво ових егзорфина. Значајно повећање нивоа казоморфина 8 (CM8) и глутен егзорфина С (GEC) забележено је у групи пацијената са NDD у поређењу са контролном групом. Уочено је да је сваки пацијент имао специфичну комбинацију повишених пептида у урину.

Следећа тематска област односи се на резултате анализе *HLA-DQ* варијанти асоцираних са настанком ЦБ код деце са неуроразвојним поремећајима. Статистичка анализа није показала значајну повезаност *HLA* генетичких варијанти које носе ризик за настанак целијачне болести и NDD.

Наредна тематска област се односи на резултате анализе генетичке варијанте асоциране са лактозном интолеранцијом код деце са неуроразвојним поремећајима и варијанте *VDR FokI rs2228570*, асоциране са измењеном транскриптивном активношћу овог рецептора. Није пронађена статистички значајна повезаност *LCT -13910 C>T* варијанте са NDD. Када су сви пацијенти са NDD, без обзира на дијагнозу, упоређени са контролном групом, није забележена статистички значајна разлика у расподели генотипова анализиране генске варијанте *VDR FokI rs2228570*. Такође није утврђено постојање асоцијације између *VDR FokI* генотипа са нивоом витамина Д у серуму свих пацијената. Међутим, уочена је значајно већа заступљеност генотипа *FokI CC* код пацијената са дијагнозом дечијег аутизма у поређењу са групом здраве деце, као и групама пацијента са другим формама неуроразвојних поремећаја. Такође је забележено да је серумски ниво витамина Д значајно нижи код испитаника са дечијим аутизмом у поређењу са осталим групама пацијената.

Пета тематска целина приказује резултате анализе Дајсовог коефицијента сличности цревне микробиоте пацијената са неуроразвојним поремећајима и контролне групе испитаника. Анализом ампликона добијених са сва три сета прајмера заједно, уочена је највећа сличност DGGE профила унутар контролне групе, као и да су профили групе пацијената са мешовитим развојним поремећајима, аутизмом и первазивним развојним поремећајем, неспецифичним међусобно слични.

Шеста тематска област се односи на резултате поређења диверзитета цревне микробиоте пацијената и контролних испитаника. Уочено је да међу анализираним групама постоји значајна разлика у вредностима индекса диверзитета (*R1*) између DGGE профила добијених универзалним прајмерима, као и прајмерима специфичним за лактобациле и бифидобактерије, указујући на значајно нижи диверзитет код пацијената из NDD групе у поређењу са контролном групом.

Седма тематска област приказује резултате испитивања састава цревне микробиоте код NDD и контролних испитаника. Резултати су показали смањено присуство бактерија које су уобичајени део цревне микробиоте (бактерија рода *Bifidobacterium*, млечнокиселинских бактерија и бактерија које производе бутерну киселину) и већу заступљеност неколико условно патогених бактерија (врста сличних роду *Clostridium*) у узорцима NDD пацијената.

Осма тематска целина је приказ случаја двогодишњег дечака са дијагностикованим NDD и драстично нарушеним диверзитетом цревне микробиоте.

Девета тематска целина у поглављу Резултати представља резултате анализе масних киселина кратког ланца у узорцима фецеса пацијената са NDD и здраве деце. Уочено је да су вредности укупних SCFA, као и нивои бутерне и сирћетне киселине, ниже у групи пацијената са дечијим аутизмом. Такође, корелациона анализа указала је на постојање значајне позитивне корелације између броја гDNK ампликона добијених универзалним прајмерима и нивоа пропионске киселине, као и присуства тренда за ниво укупних SCFA и бутерне киселине. Истакнуто је да се уочена корелација губи у групи пацијената указујући да се микробиота NDD пацијената разликује од микробиоте здраве деце у присуству и/или броју бактерија које су јаки произвођачи SCFA.

Поглавље **Дискусија** садржи осам тематских целина у оквиру којих је кандидаткиња дала детаљну анализу добијених резултата ове докторске дисертације у контексту савремене литературе. Прва тематска целина прати резултате анализе присуства опиоидних пептида у узорцима урина деце са NDD. Посебан критички осврт је дат на ове резултате у светлу раније постављене опиоидне теорије.

Друга и трећа тематска област у наведеном поглављу односе се на резултате испитивања присуства генетичких варијанти асоцираних са ЦБ и лактозном интолеранцијом у групи пацијената и контрола. Указано је да не постоје разлике у дистрибуцији анализираних генетичких варијанти међу испитиваним групама, нити корелација између испитиваних генетичких варијанти и нивоа опиоидних пептида у узорцима урина NDD пацијената и контрола. Закључено је да ЦБ није узрочник повећане цревне пропустљивости и повишених нивоа егзорфина у урину деце са NDD, као и да примарна лактозна интолеранција није повезана са ГИ тегобама код ових пацијената.

У четвртој тематској области дискутовани су резултати теста интолеранције на намирнице који су показали да чак 84% пацијена има повишен титар IgG антитела на млеко и 40% на глутен. Како у нашој групи NDD пацијената нису идентификовани генетички маркери за ЦБ и лактозну интолеранцију, а регистровани су повишени нивои антитела на глутен и млеко, закључено је да ГИ симптоми и цревна инфламација која води повећаној пропустљивости црева код NDD пацијената могу делимично потицати и од „не-целијачне осетљивости на глутен“ или осетљивости на друге компоненте хране.

Пета тематска област обухвата дискусију резултата анализе специфичности састава цревне микробиоте и њеног диверзитета код деце са неуроразвојним поремећајима. Резултат нашег истраживања показали су већу заступљеност потенцијално патогених бактерија које су сродне са бактеријама из рода *Clostridium*. У литератури је описан прекомеран раст бактеријских врста сродних са родом *Clostridium* у групи пацијена са аутизмом, а претпостављено је и да *Clostridium tetani* има удела у настанку тзв. регресивног аутизма. У складу са тим, резултати неких студија су показали да након терапије ванкомицином долази до побољшања когнитивног и социјалног функционисања особа са аутизмом. Даље, резултати нашег истраживања показали су смањење диверзитета млечнокиселинских бактерија у групи пацијената са NDD, што је у складу са подацима других аутора који су такође пронашли нижу заступљеност млечнокиселинских бактерија у узорцима фецеса деце са аутизмом. Међу бактеријама из рода *Lactobacillus*, пронађено је да је *Lactobacillus rhamnosus*

мање присутна у групи NDD пацијената. Показано је да сој *L. rhamnosus* JB-1 има утицај на регулацију емоционалних понашања повезаних са анксиозношћу и депресијом код здравих мишева, путем регулације експресије рецептора на нивоу ЦНС-а. Такође, уочено је и значајно смањење *Bifidobacteria*, укључујући комплетно одсуство код 12% испитаника из групе NDD пацијената, док са друге страна такав упадљив недостатак није детектован ни у једном од контролних узорака. Претпоставља се и да одређени сојеви из рода *Bifidobacterium* могу бити од значаја у лечењу неких психијатријских обољења као што су депресија и анксиозност. Дата су могућа објашњења повезаности сниженог присуства бифидобактерија и развоја аутизма. Три бактеријске врсте које производе бутерну киселину *Faecalibacterium prausnitzii*, *Butyricoccus pullicaecorum* и *Eubacterium rectale* су такође биле мање заступљене у узорцима пацијената.

У шестој тематској области дискутовани су резултати испитивања SCFA. Претпостављено је да SCFA могу бити важни молекуларни медијатори у комуникацији између микробиоте и ЦНС-а, као и да могу имати удела у настанку неких симптома аутизма. Иако у овом истраживању нису откривене значајне разлике у нивоима SCFA између испитиваних група, уочено је да су вредности њиховог укупног нивоа, као и нивоа бутерне киселине биле најниже у групи пацијената са дечијим аутизмом.

У седмој тематској области дискутовани су резултати добијени на основу примене Дајсовог коефицијента сличности. Резултати су показали висок степен сличности бактеријских профила међу оним развојним поремећајима који имају сличне неуролошке и бихејвиоралне симптоме што води претпоставци да цревна микробиота може имати значајну улогу у патогенези неких NDD.

Осма тематска област односи се на дискусију резултата анализе генетичке варијанте FokI која је у литератури већ довођена у везу са стањима која су често удружена са аутизмом, и за коју је је показано да има утицаја на метаболизам витамина Д код пацијената са аутизмом и мултиплом склерозом. Дата је објашњење везе између генотипа FokI CC са нивоом витамина Д и развоја дечијег аутизма.

Обликованом дискусијом и јасном аргументацијом која је поткрепљена доказима из актуелне научне литературе, кандидаткиња је показала вештину и зрелост за објективно и критичко разматрање резултата.

У поглављу **Закључци**, у кратким цртама су истакнути најважнији закључци докторске дисертације:

1. Код већине пацијената уочено је повећање нивоа једног или више анализираних опиоидних пептида, иако ниво укупних пептида у узорцима урина пацијената са NDD није био статистички значајно повишен у односу на контролну групу испитаника.
2. Није утврђена разлика у дистрибуцији варијанти гена у *HLA-DQ* локусу асоцираних са ЦБ, између групе пацијената и контролних испитаника, као ни веза између повишених нивоа егзорфина и анализираних *HLA-DQ* варијанти, на основу чега је закључено да целијачна болест није узрочник повећане цревне пропустљивости и повишених нивоа егзорфина у урину деце са неуроразвојним поремећајима.
3. Нису утврђене разлике у дистрибуцији анализираних генетичких варијанти асоцираних са лактозном интолеранцијом између групе

пацијената и контролних испитаника, на основу чега можемо да претпоставимо да примарна ЛИ није повезана са ГИ тегобама код пацијената са NDD. Како повишен ниво егзорфина у урину деце са NDD није асоциран са генетичким маркерима за лактозну интолеранцију, закључено је да примарна ЛИ није узрочник повећане цревне пропустљивости и повишених нивоа егзорфина у урину деце са NDD.

4. На основу уочене значајно веће заступљености генотипа FokI CC ("FF") код пацијената са дијагнозом дечијег аутизма у поређењу са групом здраве деце, као и значајно нижег серумског нивоа витамина Д у овој групи пацијената, претпостављено је да ниво витамина Д и VDR FokI варијанта могу бити од значаја у патогенези аутизма, али не и осталих форми NDD.
5. У групи пацијената уочен је смањен диверзитет бактерија које чине нормалну цревну микробиоту, као и мања заступљеност млечнокиселинских бактерија, бактерија рода *Bifidobacterium* и бактерија које су јаки продуценти бутерне киселине. Примећена је већа заступљеност потенцијално патогених бактерија сродних са *Clostridium* spp.
6. Резултати овог истраживања могу имати терапеутски потенцијал у рехабилитацији деце са NDD, и имати значајан утицај на унапређење дијагностике, превенције и третмана развојних поремећаја код деце.

Поглавље **Литература** садржи 301 библиографску јединицу, које су наведене у истом стилу и адекватно цитиране на одговарајућим местима у тексту докторске дисертације.

РАДОВИ И КОНГРЕСНА САОПШТЕЊА ИЗ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ:

Б1. Радови у часописима међународног значаја

1. **Војовић К.**, Stankovic B., Kotur N., Krstic-Milosevic D., Gašić V., Pavlovic S., Zukic B., Ignjatovic Đ. Genetic predictors of celiac disease, lactose intolerance, and vitamin D function and presence of peptide morphins in urine of children with neurodevelopmental disorders. *Nutritional Neuroscience*, 2017, doi: 10.1080/1028415X.2017.1352121 (M21)

<https://doi.org/10.1080/1028415X.2017.1352121>

2. **Војовић К.**, Ignjatovic Đ., Soković Bajić S., Vojnović Milutinović D., Tomić M., Golić N., Tolinački M. Gut Microbiota Dysbiosis Associated With Altered Production of Short Chain Fatty Acids in Children With Neurodevelopmental Disorders. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 2020, doi: 0.3389/fcimb.2020.00223 (M21)

<https://doi.org/10.3389/fcimb.2020.00223>

Б2. Конгресна саопштења на скуповима међународног значаја (M34)

1. Ignjatovic Dj, Sokovic-Bajic S, **Војовић К.**, Vojnovic-Milutinovic D, Tomic M, Golic N, Tolinacki M. Increased incidence of Clostridium-like species and lower diversity of common commensal bacteria in gut microbiota of children with neurodevelopmental disorders. “Probiotics, prebiotics & new foods, Nutraceuticals and Botanicals for Nutrition & Human and Microbiota Health”, 8-10 september 2019, Rome

ПРОВЕРА ОРИГИНАЛНОСТИ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

Докторска дисертација кандидаткиње **Катарине Д. Бојовић**, број индекса **Б3039/2017**, послата је дана **01.10.2020.** на софтверску проверу оригиналности. Резултати провере оригиналности су нам достављени дана **29.10.2020.**

Коришћењем програма iThenticate извршена је провера оригиналности докторске дисертације Катарине Д. Бојовић. Извештај је показао индекс подударност од 14%. Увидом у Извештај утврђена су подударања са 124 примарна извора. Подударање са већином извора је било мање од 1%, и највећим делом се односило на стандардно присутне делове докторских дисертација (личних имена, институција, општих фраза и дефиниција стручних термина, уобичајених скраћеница, библиографских података о коришћеној литератури). Подударање са резултатима докторандових истраживања, који су проистекли из његове дисертације и претходно публиковани у два рада износио је 1% и 2% док се подударање од 3% односило на називе гена и прајмера, као и стандардних методолошких процедура. Увидом у Извештај потврђена је оригиналност резултата кандидата.

Када се све изнето узме у обзир, извештај указује на оригиналност докторске дисертације кандидата **Катарине Д. Бојовић**, под насловом **„Повезаност неуроразвојних поремећаја са варијантама гена за лактазу, хумани антиген леукоцита и рецептор витамина Д, као и са присуством опиоидних пептида у урину и цревном дисбиозом“**, те се прописани поступак припреме за њену одбрану може наставити.

У Београду, 13.11.2020.

Ментори:

др Душанка Савић Павићевић, редовни професор,
Универзитет у Београду - Биолошки факултет

др Ђурђица Игњатовић, виши научни сарадник,
Универзитет у Београду – Институт за биолошка
истраживања “Синиша Станковић“

МИШЉЕЊЕ И ПРЕДЛОГ КОМИСИЈЕ

Докторска дисертација кандидаткиње Катарине Д. Бојовић, дипломираног дефектолога, логопеда у Ординацији из психијатрије „Др Селаковић“, под насловом „Повезаност неуроразвојних поремећаја са варијантама гена за лактазу, хумани антиген леукоцита и рецептор витамина Д, као и са присуством опиоидних пептида у урину и цревном дисбиозом“, пружа значајан допринос у разумевању, дијагностици и третману широког спектра развојних поремећаја јер указује на могућност издвајања клиничких ентитета код којих дијеталне интервенције и корекција састава микробиоте, могу представљати додатни облик терапије. Ово је прва студија овог типа која је рађена на узорку деце из широког спектра неуроразвојних поремећаја.

Да би одговорила на питања садржана у задатим циљевима истраживања, кандидаткиња је током израде дисертације морала да обави захтевно прикупљање хуманих узорака, овлада специфичним експерименталним процедурама и примени различите типове анализа (биохемијске - HPLC, молекуларно биолошке - PCR), односно да комбинује стечена знања из неколико биолошких дисциплина, при чему је испољила висок ниво радозналости, посвећености и прилагодљивости. Кандидаткиња је показала зрелост за критичку и објективну анализу добијених резултата. Научни допринос и значај урађене и написане докторске дисертације је потврђен и публикацијама у врхунским међународним часописима.

На основу свега наведеног, Комисија закључује да је кандидаткиња успешно савладала све постављене задатке и са задовољством предлаже Наставно-научном већу Биолошког факултета Универзитета у Београду да прихвати овај извештај и утврди предлог да се кандидаткињи **Катарини Д. Бојовић** одобри јавна одбрана докторске дисертације у складу са важећим прописима.

У Београду, 13.11.2020. године.

КОМИСИЈА:

др Катарина Зељић, ванредни професор,
Универзитет у Београду - Биолошки факултет,

др Маја Толиначки, виши научни сарадник,
Универзитет у Београду - Институт за молекуларну
генетику и генетичко инжењерство

др Биљана Станковић, научни сарадник,
Универзитет у Београду - Институт за молекуларну
генетику и генетичко инжењерство