

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

На VI редовној седници Наставно-научног већа Универзитета у Београду - Биолошког факултета, одржаној 08.04.2022. године, на основу молбе ментора, др Иване Мирков, научног саветника Института за биолошка истраживања „Синиша Станковић” – Института од националног значаја за Републику Србију, Универзитета у Београду и др Миреле Укропине, доцента Биолошког факултета, Универзитета у Београду, одређена је Комисија за преглед и оцену докторске дисертације Јелене Б. Кулаш, истраживача сарадника Института за биолошка истраживања „Синиша Станковић” – Института од националног значаја за Републику Србију, Универзитета у Београду, под насловом: „Ефекат оралне примене кадмијум-хлорида на имунски одговор у плућима пацова у физиолошким и патофизиолошким условима инфекције изазване опортунистичком гљивом *Aspergillus fumigatus*“, у саставу: др Биљана Божић Недељковић, редовни професор, Биолошки факултет, Универзитет у Београду, др Маја Чакић-Милошевић, ванредни професор, Биолошки факултет, Универзитет у Београду, др Јасмина Гламочлија, научни саветник, Институт за биолошка истраживања „Синиша Станковић” - Институт од националног значаја за Републику Србију, Универзитет у Београду.

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

### ИЗВЕШТАЈ

#### Општи подаци о докторској дисертацији

Докторска дисертација Јелене Б. Кулаш под насловом „Ефекат оралне примене кадмијум-хлорида на имунски одговор у плућима пацова у физиолошким и патофизиолошким условима инфекције изазване опортунистичком гљивом *Aspergillus fumigatus*“ је написана на 104 стране и подељена је у седам поглавља: Увод (19 страна), Циљ рада (2 стране), Материјал и методе (11 страна), Резултати (26 страна), Дискусија (7

страна), Закључак (2 стране) и Литература (36 страна). У оквиру докторске дисертације се налази 11 слика, 26 графика и 5 табела. Дисертација садржи и насловну страну на српском и енглеском језику, страну са подацима о менторима и члановима комисије, посвету, захвалницу, сажетак на српском и енглеском језику и две стране садржаја. На крају дисертације приложено је: Биографија аутора, Изјава о ауторству, Изјава о истовестности штампане и електронске верзије докторског рада и Изјава о коришћењу (5 страна).

Експериментални део рада у оквиру докторске дисертације урађен је у Одељењу за екологију Института за биолошка истраживања „Синиша Станковић” – Института од националног значаја за Републику Србију Универзитета у Београду, а процедуре које су укључивале рад са животињама су одобрене од стране Министарства пољопривреде и заштите животне средине – Управе за ветерину број 323-07-07012/2020-05.

Резултати истраживања које је кандидаткиња Јелена Б. Кулаш приказала у овој дисертацији пружају нова сазнања о имуномодулаторном дејству кадмијума у физиолошким условима, као и у одговору на инфекцију опортунистичким патогеном *A. fumigatus* у плућима пацова.

## **Анализа докторске дисертације**

Поглавље **УВОД** започиње описом хемијских особина кадмијума, природних и антропогенних извора, начина на који доспева у организам човека и путева које у њему пролази. Наводе се главни механизми токсичности кадмијума са посебним освртом на оксидативни стрес и ефекте на имунски систем. Пре детаљнијег осврта на штетни утицај кадмијума на имунски систем, дат је кратак преглед основних компоненти и функција урођене и адаптивне имуности. Затим је дат детаљан преглед ефекта кадмијума на компоненте урођене и адаптивне имуности *in vitro* и *in vivo* код експерименталних животиња. Потом је описана улога арил-угљоводоничног рецептора (AhR), његов сигнални пут и бројни лиганди, међу којима су и тешки метали. Истакнуто је и да сам кадмијум модулише сигнализацију AhR али да још увек нема података који указују на укљученост AhR у имуномодулаторним ефектима овог метала. С обзиром на то да су у овом раду као циљни орган коришћена плућа пацова, описана је њихова детаљна хистолошка грађа, а затим су изложени литературни подаци о токсичном дејству кадмијума, унетог инхалацијом или оралним путем, на ткиво плућа. У последњем делу

увода је истакнуто да постоји мало истраживања која испитују осетљивост плућног ткива на бактеријску или вирусну инфекцију, у условима претходне изложености домаћина кадмијуму унетом инхалацијом или оралним путем. Посебно је истакнуто да не постоје подаци о утицају оралне изложености кадмијуму на инфекцију у плућима изазвану опортунистичким патогенима. Сходно томе, увод се завршава описом карактеристика гљиве *A. fumigatus* као опортунистичког патогена и излагањем постојећих литературних података о имунском одговору имунокомпетентних пацова на инфекцију.

У оквиру поглавља **ЦИЉ РАДА** кандидаткиња полази од хипотезе да кадмијум који доспева у организам оралним путем у нелеталној дози, модулише имунски одговор у плућима у физиолошким, као и у патофизиолошким условима инфекције изазване опортунистичком гљивом *A. fumigatus*. Како би се ова хипотеза тестирала, постављен је циљ истраживања, а то је испитивање имуномодулаторног ефекта кадмијума који у организам доспева оралним путем на имунски одговор у плућима пацова. За реализацију циља су постављена три задатка. Први задатак подразумева испитивање имуномодулаторног ефекта кадмијума на плућа у физиолошким условима мерењем промена у ћелијским и молекулским механизмима имунског одговора на нелеталне дозе овог метала након оралног третмана јединки. Други задатак обухвата испитивање улоге арил-угљоводоничног рецептора у имунотоксичности кадмијума у плућима. Трећи задатак подразумева испитивање способности кадмијума да промени осетљивост организма, као и карактеристике одговора на инфекцију опортунистичком гљивом *A. fumigatus*.

У оквиру поглавља **МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ** дат је опис експерименталног дизајна и метода које су коришћене у реализацији постављених циљева. Прво су наведене хемикалије и реагенси коришћени током израде експеримената, а онда је описан орални третман кадмијум-хлоридом у трајању од 30 дана, коришћене дозе и експерименталне групе, а потом и успостављање инфекције гљивом *A. fumigatus* код јединки које су биле изложене продуженом оралном третману кадмијумом. Затим је дат опис методе масене спектрометрије са индуковано куплованом плазмом помоћу које је одређивана концентрација кадмијума у плућима и другим испитиваним ткивима. Описан је поступак припреме плућа за хистопатолошку анализу. Даље су описане методе за испитивање промена на нивоу хомогената плућа: припрема хомогената плућа, спектрофотометријске методе за одређивање концентрације протеина (Lowry метода), анализу параметара

антиоксидативне заштите, каталазе (CAT) и супероксид-дисмутаза (SOD), и нивоа маркера оштећења ткива (малон-диалдехида). Описана је и метода за одређивање броја формираних колонија гљиве у плућима. У следећем сегменту, описане су методе коришћене за анализу ефекта оралног уноса кадмијума на имунски одговор у леукоцитима изолованим из плућа: поступак изолације леукоцита из плућа, одређивање укупног броја и диференцијалног састава леукоцита плућа, као и култивацију ових ћелија *in vitro* ради скупљања кондиционираног медијума у којем су затим одређивани медијатори инфламације. Описана је метода за испитивање ефекта кадмијума на: ниво азот-моноксида, активност мијелопероксидазе и оксидативне активности леукоцита изолованих из плућа. Затим је описана процедура коришћена за испитивање промена у лимфним чворовима медијастинума након оралног уноса кадмијума, укључујући њихову изолацију и култивацију. Описана је и поставка *in vitro* експеримента на леукоцитима плућа стимулираним кадмијумом ради испитивања улоге арил-угљоводоничног рецептора у имунотоксичности изазваној овим металом. После тога описане су методе коришћене за анализу ефекта оралног уноса кадмијума на имунски одговор у ткиву плућа, леукоцитима плућа и лимфним чворовима медијастинума мерењем нивоа iRNK за циљне протеине (реакцијом ланчаног умножавања у реалном времену) и концентрације цитокина урођене (IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$ , IL-10) и адаптивне (IFN- $\gamma$ , IL-17) имуности (имуноензимским тестом на чврстој фази). На крају су описане методе за одређивање директног ефекта кадмијума на раст гљиве *A. fumigatus* (степен клијања конидија и вијабилност хифа). Статистичка обрада података подразумевала је коришћење непараметријског Mann-Whitney *U* теста и ANOVA тестом праћене Туску-јевим тестом у програму STATISTICA 7.0., где је вероватноћа мања од 0.05 сматрана статистички значајном.

У поглављу **РЕЗУЛТАТИ** кандидаткиња је јасно и прегледно приказала резултате спроведених истраживања. Руководећи се постављеним циљевима резултати су подељени у три целине, у којима су на прегледан начин и графички документовано изнети добијени експериментални подаци. У оквиру прве целине кандидаткиња прво указује да орални унос кадмијума није довео до разлика у уносу хране, као и да није било разлика у приносу телесне масе између контролних и пацова третираних кадмијумом. Након тога су приказани резултати везани за ефекте оралног уноса кадмијума на плућа у физиолошким условима. Кадмијум је детектован у крви, а у јетри, бубрезима и плућима пацова је уочено

дозно-зависно депоновање метала. Показано је да се оштећење плућа запажа већ након примене ниже дозе кадмијума (појава едема, инфилтрација имунских ћелија у ткиво, десквамација респираторног епитела), а збирни скор је показао да постоји дозно-зависно повећање свих праћених хистопатолошких промена након уноса кадмијума. Даље је у плућима запажен је пораст броја пехарастих ћелија након третмана кадмијумом у ваздушним путевима плућа са дијаметром већим од 300  $\mu\text{m}$ , а након више дозе мукус-продукујуће ћелије су се појавиле и у ваздушним путевима плућа мањим од 300  $\mu\text{m}$ . Ово повећање броја пехарастих ћелија је резултирало и у повећању нивоа iRNK компоненте мукуса муцина Muc5ac код јединки које су биле на третману вишом дозом кадмијума. Даље је у плућима запажено смањење активности ензима антиоксидативне заштите - SOD (само на вишој дози) и каталазе, повећање оштећења липида у биомембранама, као и повишење нивоа iRNK за металотионеине MT-1 (само на вишој дози) и MT-2 код јединки које су биле изложене кадмијуму. Повећана је и продукција медијатора инфламације у ткиву плућа, мијелопероксидазе (само при вишој дози), као и проинфламаторних цитокина, IL-1 $\beta$  и TNF, код јединки изложених кадмијуму и повећање IL-6 на нижој, а смањење при вишој дози кадмијума. Смањење продукције IFN- $\gamma$  је уочено само након више дозе. Садржај IL-17 и IL-10 се није променио у одговору на присуство кадмијума. Затим је описан ефекат оралног уноса кадмијума на изоловане леукоците плућа. Виша доза кадмијума је довела до повећања броја леукоцита плућа, што је последица повећања броја макрофага у плућима, док се број неутрофила смањило на вишој дози. Нису запажене промене у продукцији реактивних облика кисеоника и азота, али се садржај унутарћелијске и ослобођене мијелопероксидазе повећао у одговору на унос више дозе кадмијума. Кадмијум је довео до смањења продукције IL-1 $\beta$ , али је на нивоу iRNK за IL-1 $\beta$  запажено повећање, након чега је испитан ниво iRNK за NLRP3 компоненту инфламазома (молекула одговорног за превођење про-IL-1 $\beta$  у IL-1 $\beta$ ) и уочено његово дозно-зависно смањење. TNF се смањило и на нивоу продукције и на нивоу iRNK, док је IL-6 остао непромењен. Кадмијум је довео до повећања IFN- $\gamma$  и на нивоу продукције и на нивоу iRNK након више дозе и повећања нивоа iRNK за IL-10. Ефекат кадмијума на IL-17 одговор није забележен. Кадмијум није довео до повећања броја ћелија у лимфним чворовима медијастинума, као ни до промена на нивоу продукције протеина ни на нивоу iRNK за проинфламаторне цитокине IFN- $\gamma$  и IL-17. Насупрот њима, повећана је

продукција анти-инфламаторног цитокина IL-10 применом обе дозе кадмијума, док је повећање нивоа iRNK за овај цитокин уочено само код примене ниже дозе. У оквиру друге целине кандидаткиња приказује резултате везане за улогу арил-угљоводоничног рецептора у имунотоксичности изазваној кадмијумом. Прво указује да је дошло до активације AhR сигналног пута (повећање нивоа iRNK за AhR и за CYP1B1) у леукоцитима плућа животиња које су пиле кадмијум. Затим је, након одређивања вијабилности леукоцита (изолованих из плућа здравих нетретираних јединки) стимулацијом растућим концентрацијама кадмијума (1, 5, 10 и 50  $\mu\text{M}$ ), показано да кадмијум активира овај сигнални пут и у култури (повећање нивоа iRNK за AhR и за CYP1A1 након излагања свим испитиваним дозама и повећање нивоа iRNK за CYP1B1 након излагања кадмијуму у дози 1 и 5  $\mu\text{M}$ ). Потврда да је ефекат кадмијума на промену нивоа iRNK за CYP последица активације AhR изазване овим металом, извршена је одређивањем нивоа iRNK за CYP у присуству антагониста AhR. Ефекат антагониста је уочен за ниво iRNK за CYP1A1 код леукоцита третираних са 1 и 5  $\mu\text{M}$  Cd и ниво iRNK за CYP1B1 након 0, 1 и 5  $\mu\text{M}$  Cd. Показано је и да је AhR укључен у IL-6, TNF и IL-1 $\beta$  одговоре на кадмијум стимулацијом леукоцита изолованих из плућа са кадмијумом без и у присуству антагониста. У оквиру треће целине кандидаткиња приказује резултате везане за ефекте оралног уноса кадмијума на плућа у патофизиолошким условима током инфекције изазване опортунистичком гљивом *A. fumigatus*. Прво је описан дизајн експеримента, а затим су приказани резултати који говоре да након продуженог оралног третмана кадмијумом долази до ефикаснијег смањења броја колонија гљивом *A. fumigatus*. Потврда да кадмијум има директан ефекат на гљиву, приказан је смањењем вијабилности хифа у његовом присуству, као и у присуству хомогената ткива плућа животиња изложених овом металу. Веће оштећење ткива плућа (повећана инфилтрација леукоцита, мукус помешан са ћелијским детритусом који садржи десквамиране епителске ћелије, инфламторне ћелије и/или њихове фрагменте) потврђено је код инфицираних животиња хистолошком анализом, при чему је највеће оштећење ткива плућа забележено код јединки изложених кадмијуму седмог дана након инфекције, када су били видљиви и прекиди и губитак епитела у дисајним путевима. Број пехарастих ћелија се повећао код животиња изложених кадмијуму и током саме инфекције гљивом, али је њихов број био значајно већи код инфицираних јединки које су уносиле кадмијум. Без обзира на повећање

броја пехарастих ћелија, запажено је само повећање нивоа iRNK за Muc5ac седмог дана након инфекције код јединки које су пиле кадмијум у односу на одговарајуће неинфициране животиње. Такође, уочено је највеће оштећење липида у биомембранама седмог дана након инфекције код животиња које су биле изложене кадмијуму. Проинфламаторни одговор, односно повећана продукција IL-1 $\beta$ , TNF, IL-6 и IL-17 је запажена у плућима током инфекције и код неизложених и код јединки изложених кадмијуму, без значајних разлика у нивоу цитокина између ове две групе, осим за IL-17, где је већа продукција забележена код инфицираних пацова изложених кадмијуму. Продукција IFN- $\gamma$  је била повишена само седмог дана након инфекције код обе групе пацова. Повећање продукције IL-10 је запажено током инфекције, осим трећег дана код инфицираних пацова изложених кадмијуму, када је уочена нижа продукција у односу на животиње неизложене кадмијуму. Затим је приказан ефекат кадмијума на одговор леукоцита на присуство гљиве, где је прво показано да само инфекција гљивом доводи до пораста броја леукоцита у плућима животиња. Испитивање активности ћелија плућа је показало да долази до повећања продукције реактивних облика кисеоника током инфекције код обе групе пацова. Инфекција гљивом је довела и до повећаног ослобађања мијелопероксидазе, као и повећане активности унутарћелијске мијелопероксидазе (код јединки које нису биле изложене кадмијуму само трећег дана, а код јединки које су пиле кадмијум и трећег и седмог дана након инфекције), при чему је већа активност запажена код јединки које су пре инфекције биле изложене овом металу. Уочено је да код инфицираних јединки које нису биле изложене кадмијуму не долази до промена на нивоу продукције цитокина, као ни на нивоу iRNK за IL-1 $\beta$ , док је код инфицираних јединки које су биле изложене металу запажен пораст (у односу на неинфициране јединке) у продукцији IL-1 $\beta$  у оба испитивана термина након инфекције. Нижа продукција цитокина (код неинфицираних јединки и трећег дана након инфекције), а виши нивои iRNK за IL-1 $\beta$  су детектовани код јединки које су пиле кадмијум у поређењу са јединкама које нису пиле кадмијум. Након инфекције гљивом долази само до повећања продукције TNF и код неизложених и код јединки изложених кадмијуму, при чему је нижа продукција забележена код јединки које су пиле кадмијум (неинфициране и трећи дан након инфекције). Не постоје промене у IL-6 одговору, изузев повећања нивоа iRNK за IL-6 трећег дана након инфекције. Даље, запажена је повећана продукција IFN- $\gamma$ , IL-17 и IL-10

током инфекције код обе групе јединки, при чему је код јединки које су пиле кадмијум забележен виши ниво IL-17 (седмог дана након инфекције), а нижи IL-10 (трећег дана након инфекције). Детектован је виши ниво iRNK за IL-17 током инфекције и за IL-10 само код јединки које су пиле кадмијум седмог дана након инфекције. Повећање броја ћелија у лимфним чворовима медијастинума је забележено током инфекције, али без разлика између инфицираних и животиња инфицираних и изложених кадмијуму. Инфекција гљивом је довела до повећања продукције цитокина и нивоа iRNK за IFN- $\gamma$  и IL-17, при чему су, код јединки које су пре инфекције пиле кадмијум, продукција IFN- $\gamma$  и ниво iRNK за оба проинфламаторна цитокина били нижи, док је продукција IL-17 била виша. Повећана и продукција и ниво iRNK за IL-10 су запажени само у одговору на инфекцију јединки које нису биле изложене кадмијуму, што је резултирало нижим нивоима IL-10 одговора код инфицираних пацова изложеним кадмијуму.

У почетном делу поглавља **ДИСКУСИЈА** кандидаткиња објашњава разлог одабира тешког метала кадмијума у тези, коришћених доза, као и модел организма у експериментима. Остатак дискусије је подељен на три дела у којима кандидаткиња објашњава значај добијених резултата и критички их анализира у контексту тренутно постојећих литературних података.

У поглављу **ЗАКЉУЧАК** кандидаткиња сумира добијене резултате и указује на то да се кадмијум, приликом продуженог оралног уноса, код здравих животиња депонује и у плућима и да последично доводи до њиховог оштећења, инфламације и формирање инфилтратата имунских ћелија. Кадмијум испољава диференцијалне ефекте на активност леукоцита плућа, при чему су ефекти кадмијума на продукцију цитокина посредовани активацијом арил-угљоводоничног рецептора. У патофизиолошким условима инфекције гљивом *A. fumigatus* кадмијум доводи до ефикаснијег уклањања гљиве из ткива. Интензивнији одговор на гљиву код јединки које су пиле кадмијум узрокује веће оштећење ткива плућа. Ови подаци показују да кадмијум успоставља проинфламаторно микроокружење у плућима, што га чини фактором ризика за развој хроничне инфламације ниског степена у плућима, што би могло да утиче на осетљивост организма у различитим патофизиолошким стањима.

Поглавље **ЛИТЕРАТУРА** садржи 352 библиографске јединице. Литературни извори су адекватно и на одговарајућим местима цитирани у тексту докторске дисертације.

## Радови и конгресна саопштења из докторске дисертације

### Б1. Радови у часописима међународног значаја

1. **Kulas, J.**, Tucovic, D., Zeljkovic, M., Popovic, D., Popov Aleksandrov, A., Ukropina, M., Cakic Milosevic, M., Glamoclija, J., Kataranovski, M., & Mirkov, I. (2021). Proinflammatory effects of environmental cadmium boost resistance to opportunistic pathogen *Aspergillus fumigatus*: Implications for sustained low-level pulmonary inflammation? *Toxicology*, 447, 152634. **M21 категорија**, <https://doi.org/10.1016/j.tox.2020.152634>
2. **Kulas, J.**, Tucovic, D., Zeljkovic, M., Popovic, D., Popov Aleksandrov, A., Kataranovski, M., & Mirkov, I. (2021). Aryl hydrocarbon receptor is involved in the proinflammatory cytokine response to cadmium. *Biomedical and environmental sciences: BES*, 34(3), 192–202. **M21 категорија**, <https://doi.org/10.3967/bes2021.025>
3. **Kulas, J.**, Ninkov, M., Tucovic, D., Popov Aleksandrov, A., Ukropina, M., Cakic Milosevic, M., Mutic, J., Kataranovski, M., & Mirkov, I. (2019). Subchronic oral cadmium exposure exerts both stimulatory and suppressive effects on pulmonary inflammation/immune reactivity in rats. *Biomedical and environmental sciences: BES*, 32(7), 508–519. **M21 категорија**, <https://doi.org/10.3967/bes2019.068>

### Б2. Конгресна саопштења на скуповима међународног значаја

1. **Kulas J.**, Tucovic D., Zeljkovic M., Popovic D., Popov Aleksandrov A., Kataranovski M., Mirkov . Environmentally relevant exposure to cadmium and health risks: involvement of aryl hydrocarbon receptor. Immunology at the Confluence of Interdisciplinary Approaches, 6-8 December, 2019, Belgrade, Serbia, p 80. **M34 категорија**

### Б3. Конгресна саопштења на скуповима домаћег значаја

1. **Jelena Kulaš**, Marina Ninkov, Dina Tucović, Aleksandra Popov Aleksandrov, Mirela Ukropina, Maja Čakić Milošević, Jelena Mutić, Milena Kataranovski, Ivana Mirkov. Pulmonarna imunotoksičnost kadmijuma nakon produžene oralne primene - implikacije za inflamatorne bolesti pluća. Svetski dan imunologije, 2021, Beograd, Srbija, Zbornik sažetaka. **M64 категорија**

## Провера оригиналности докторске дисертације

Докторска дисертација кандидата Јелене Б. Кулаш, Б3033/2016 послата је дана 29.03.2022. године на софтверску проверу оригиналности. Извештај који садржи резултате провере оригиналности ментор је добио дана 29.03.2022. године.

Резултати електронске провере ове докторске дисертације показују да индекс подударности износи 20% при чему се назначени делови текста у 8% (2044 речи) и у 2% (434 речи) односе на модел истраживања, називе реагенаса, стандардне изразе из области истраживања и коришћења фраза уобичајених у датој области. Уочавају се још два индекса подударности од по 1% (169, односно 160 речи) са радовима у којима су публиковани резултати из тезе. Индекси подударности од 2% (436 речи) и 1% (194 речи), и остали индекси подударности који износе мање од 1% односе се на лична имена, опште појмове и широко коришћене синтагме и скраћенице. Наведена преклапања краћих делова појединих различитих реченица нису повезана и не чине смислену целину.

С обзиром на наведено, а у складу са чланом 9. Правилника о поступку провере оригиналности докторских дисертација, извештај указује на оригиналност докторске дисертације кандидата Јелене Б. Кулаш, под насловом „Ефекат оралне примене кадмијум-хлорида на имунски одговор у плућима пацова у физиолошким и патофизиолошким условима инфекције изазване опортунистичком гљивом *Aspergillus fumigatus*“, те се прописани поступак припреме за њену одбрану може наставити.

### **Мишљење и предлог Комисије**

Докторска дисертација кандидаткиње Јелене Б. Кулаш, под насловом „Ефекат оралне примене кадмијум-хлорида на имунски одговор у плућима пацова у физиолошким и патофизиолошким условима инфекције изазване опортунистичком гљивом *Aspergillus fumigatus*“ представља оригинални научни рад. Током израде и писања докторске дисертације кандидаткиња је показала висок степен познавања научне проблематике, као и способност за самосталан научно-истраживачки рад, постављање јасних циљева и њихову реализацију, критичко разматрање добијених резултата и доношење адекватних закључака.

Резултати ове докторске дисертације доприносе бољем разумевању имуномодулаторног дејства кадмијума у физиолошким условима, као и у одговору на инфекцију опортунистичким патогеном *A. fumigatus* у плућима пацова. Резултати ове докторске дисертације публиковани су у три међународна часописа и презентовани на два конгреса.

На основу свега горе наведеног Комисија предлаже Наставно-научном већу Биолошког факултета Универзитета у Београду да прихвати позитивну оцену докторске дисертације кандидаткиње **Јелене Б. Кулаш**, под насловом „**Ефекат оралне примене кадмијум-хлорида на имунски одговор у плућима пацова у физиолошким и патофизиолошким условима инфекције изазване опортунистичком гљивом *Aspergillus fumigatus***” и тиме омогући кандидаткињи јавну одбрану докторске дисертације.

У Београду, 11.04.2022. године

**КОМИСИЈА:**

---

др Биљана Божић Недељковић, редовни професор,  
Биолошки факултет, Универзитет у Београду

---

др Маја Чакић-Милошевић, ванредни професор,  
Биолошки факултет, Универзитет у Београду

---

др Јасмина Гламочлија, научни саветник,  
Институт за биолошка истраживања „Синиша  
Станковић” – Институт од националног значаја  
за Републику Србију, Универзитет у Београду