

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

На V редовној седници Наставно-научног већа Универзитета у Београду - Биолошког факултета, одржаној 13.03.2020. године, на основу молбе ментора, **др Александре Попов Александров**, вишег научног сарадника Института за биолошка истраживања „Синиша Станковић“ - Институт од националног значаја за Републику Србију, Универзитета у Београду, и **др Милене Катарановски**, редовног професора у пензији Биолошког факултета, Универзитета у Београду, научног саветника, Института за биолошка истраживања „Синиша Станковић“-Институт од националног значаја за Републику Србију, Универзитета у Београду, одређена је Комисија за преглед и оцену докторске дисертације Дине, М. Туцовић, истраживача сарадника Института за биолошка истраживања „Синиша Станковић“ - Институт од националног значаја за Републику Србију, под насловом: „**Ефекти оралног уноса кадмијума на имунски систем коже пацова**“, у саставу:

**др Александра Попов Александров**,

виши научни сарадник, Институт за биолошка истраживања „Синиша Станковић“-Институт од националног значаја за Републику Србију, Универзитет у Београду

**др Милена Катарановски**,

редовни професор у пензији, Биолошки факултет, Универзитет у Београду  
научни саветник, Институт за биолошка истраживања „Синиша Станковић“-Институт од националног значаја за Републику Србију, Универзитет у Београду

**др Катарина Вељовић**,

виши научни сарадник, Институт за молекуларну генетику и генетичко инжењерство, 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 кандидаткиње Дине Туцовић, под насловом "**Ефекти оралног уноса кадмијума на имунски систем коже пацова**", обухвата 137 страна текста, 13 табела и 35 слика.

На почетку дисертације приложен је апстракт на српском и енглеском језику (без пагинације). Пагинирани текст (137 страна) подељен је у 6 поглавља: Увод (20), Циљ рада (2), Материјал и методе (17), Резултати (42), Дискусија (15) Закључци (3) и Литература (38).

## Анализа докторске дисертације

У докторској дисертацији кандидаткиња Дина Туцовић је испитала утицај оралног уноса кадмијума на имунски систем коже пацова сојева Dark Agouti (DA) и Albino Oxford (АО).

Поглавље **УВОД** кандидаткиња започиње објашњавањем саме природе кадмијума, као и најчешћих начина излагања људи овом тешком металу. Кандидаткиња описује путеве којима кадмијум доспева у организам, као и дистрибуцију овог метала у организму, и указује на то да се овај метал услед дугог полуживота и ниске стопе избацавања, депонује у различитим органима/системима органа код људи, где остварује бројне токсичне ефекте. У овом делу описани су до сада познати молекулски механизми који се налазе у основи његове токсичности. Како има података о томе да кадмијум остварује штетни утицај и на имунски систем, у следећем делу кандидаткиња даје детаљан увид у литературу о познатим механизмима имунотоксичности кадмијума. У вези са тим, кандидаткиња прво даје преглед основних компоненти и функција урођеног и адаптивног имунског одговора, а затим и приказ досадашњих епидемиолошких студија, као и испитивања *in vivo* (коришћењем животињских модела) и *in vitro* (коришћењем ћелија пореклом од човека или животиња), а која су показала диференцијалне ефекте кадмијума на компоненте и функције имунског система органа или ткива коришћених као извор ћелија. Даље, кандидаткиња даје приказ структуре и функционисања имунског система коже као важне заштитне компоненте овог ткива указујући на улогу коменсалне микробиоте и есенцијалних метала у функционисању имунског система ове регије и одржавању њене хомеостазе. Кандидаткиња даље упућује на најчешћа патолошка стања коже до чијег развоја долази услед нарушавања хомеостатских механизма посредованих имунским системом овог ткива. Уз навођење постојећих литературних података о механизмима дерматотоксичних ефеката кадмијума, кандидаткиња указује на то да упркос подацима о кожи као циљном ткиву кадмијума, ефекат кадмијума на кожу, посебно имунски систем овог ткива, није довољно испитан. У последњем делу увода кандидаткиња обрађује генетску варијабилност као фактор који доприноси осетљивости на токсичне ефекте кадмијума наводећи налазе о различитој имунотоксичности, чак и при сличном депоновању овог метала у ткиву различитих сојева пацова/мишева, укључујући и сојеве пацова коришћене у овој докторској дисертацији, чиме указује на потребу за добијањем података који би дали увид у допринос генетске позадине у дерматотоксичност овог метала.

У светлу тога, постављени су **ЦИЉЕВИ РАДА**, који су подразумевали испитивање ефекта продужене (30 дана) оралне примене кадмијума на имунски систем коже:

- 1) анализом оксидативне и имунске/инфламаторне активности укупне коже/изолованих ћелија (у првом реду епидермних), као и лимфних чворова који дренирају ово ткиво.
- 2) анализом подложности коже на развој запаљенске реакције након изазивања реакције контактне преосетљивости (као животињског модела алергијског контактнoг дерматитиса) и продукције проинфламаторних и ефекторских медијатора од стране ћелија коже и дренирајућих лимфних чворова, у фази индукције реакције (фаза сензибилизације) и изазивања реакције (фаза експресије реакције).

Кандидаткиња такође наводи да ће се у истраживањима предвиђеним циљевима користити јединке два соја пацова, DA и AO, за које у литератури постоје подаци да се разликују у осетљивости/реактивности на штетне хемијске агенсе и посебно на имунотоксичне ефекте кадмијума.

У поглављу **МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ** детаљно је описан експериментални дизајн, као и методе коришћене у експерименталном делу израде ове докторске дисертације.

Након описа експерименталне процедуре третирања животиња кадмијумом, кандидаткиња је дала опис методе масене спектрометрије са индуковано куплованом плазмом помоћу које је одређивана концентрација кадмијума у кожи и другим ткивима. Затим је дат поступак за испитивање присуства системске инфламације анализом акутно-фазних протеина (албумин, фибриноген и хаптоглобин) и цитокина (IL-6 и TNF- $\alpha$ ) у периферној крви пацова. На нивоу укупне коже, кандидаткиња је прво описала поступке за припрему овог ткива ради хистопатолошке анализе и мерења пропустљивости коже. Даље су описане методе за испитивање промена на нивоу хомогената коже: припрема хомогената коже, спектрофотометријске методе за одређивање концентрације протеина (Lowry метода), анализа параметара антиоксидативне заштите укључујући каталазу (CAT), супероксид дисмутазу (SOD) и глутатион-S-трансферазу (GST), нивоа липидне пероксидације као маркера оштећења ткива (малондиалдехида), као и одређивање нивоа „сигнала опасности“ HMGB1 (High Mobility Group Box 1) молекула Western Blot методом. Даље је кандидаткиња описала методу: поставке краткотрајне орнано-културе експланата коже пуне дебљине, одређивање њихове метаболичке вијабилности (MTT тест) и продукције медијатора запаљења укључујући азот-оксид (NO) (методом по Griess-у), проинфламаторне цитокине IL-1 $\beta$ , IL-6 и TNF- $\alpha$ , и имунорегулаторни цитокин IL-10 имуноензимским тестом на чврстој фази (енгл. Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay/ELISA).

У следећем сегменту поглавља Материјал и Методе, кандидаткиња је описала методе коришћене за анализу ефекта оралног уноса кадмијума на имунски одговор у изолованим ћелијама дорзалне коже: поступак изолације епидермних ћелија (ЕЋ) и ћелија дерма, као и постављање ових ћелија у културу и одређивање њихове метаболичке активности (MTT тест). На нивоу изолованих ЕЋ коже дат је опис метода за испитивање одговора на стрес изазван кадмијумом укључујући анализу нивоа редукованог глутатиона (GSH), експресије гена (реакцијом ланчаног умножавања, Real Time Polymerase Chain Reaction, RT-PCR) за металотионеине (MT)-1 и -2, гена укључених у регулацију апоптозе (Bax и Bcl-2, као и експресије протеина за активне форме каспазе-3 и PARP (енгл. Poly(ADP-Ribose) Polymerase). У оквиру одговора на стрес изазван кадмијумом је такође испитан пут транскрипционог фактора Nrf2 (енгл. Nuclear factor erythroid 2-related factor 2), мерењем Nrf2 протеина и нивоа иРНК за хемоксигеназу 1, а одређивањем иРНК за арил угљоводонични рецептор (Aryl Hydrocarbon Receptor, AHR) и гена за цитохром P450 (CYP1A1, CYP1B1) које овај рецептор регулише, испитан је пут AHR. Инфламација изазвана кадмијумом је одређивана на основу цитокинског одговора епидермних ћелија (експресије гена и протеина за проинфламаторне цитокине IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$  и антиинфламаторни цитокин IL-10 *ex vivo* и у одговору на стимулацију коменсалном бактеријом *Staphylococcus epidermidis*, као и на основу потенцијала ЕЋ да стимулишу продукцију цитокина (IL-6, IFN- $\gamma$ , IL-17, IL-10) од стране наивних лимфоцита у кокултури. На нивоу изолованих ћелија дерма испитан је само ефекат кадмијума на експресију протеина за цитокине (IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$ , IL-10). У наредном сегменту описане су методе коришћене за испитивање

промена у субскапуларним и аксиларним лимфним чворовима (саЛЧ) након оралног уноса кадмијума, укључујући њихову изолацију, поставку у културу, одређивање метаболичке вијабилности (МТТ тест) и анализу нивоа продукције цитокина (IFN- $\gamma$ , IL-17).

У другој целини ове докторске дисертације кандидаткиња описује поступак изазивања реакције контактне преосетљивости са хаптенем динитрохлоробензеном (DNCB), као и *in vivo* процену величине отока ува као мере интензитета ове реакције. Описан је поступак изоловања ћелија коже уха и дренарајућих лимфних чворова (дЛЧ) (саЛЧ и аурикуларни ЛЧ, аЛЧ) у фази сензибилизације/елицитације, као и поставка и услови култивације ових ћелија, одређивање њихове метаболичке активности (МТТ тест), продукције цитокина урођене (IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IL-10) и адаптивне (IFN- $\gamma$ , IL-17) имуности, као и припрема ћелија за цитофлуориметријску анализу маркера основних субпопулација Т ћелија (CD4<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup>). Статистичка обрада података подразумевала је коришћење непараметријског Mann-Whitney *U* теста у програму STATISTICA 7.0., где је вероватноћа мања од 0.05 сматрана статистички значајном.

У поглављу **РЕЗУЛТАТИ** кандидаткиња је дала јасан и прецизан графички, нумерички и текстуални приказ добијених резултата. Кандидаткиња прво указује да орални унос кадмијума доводи до дозно-зависног депоновања метала у кожи, саЛЧ, цреву, јетри, бубрезима и крви код оба соја пацова, али без разлика између сојева указујући да генетска подлога не утиче на концентрацију депонованог кадмијума. У наредном сегменту кандидаткиња указује да кадмијум не остварује системски ефекат, судећи по непромењеном нивоу акутно-фазних протеина (албумин, фибриноген и хаптоглобин) и проинфламаторних цитокина (IL-6 и TNF- $\alpha$ ). Остале резултате кандидаткиња је груписала у четири тематске целине.

У оквиру прве целине кандидаткиња указује на ефекте оралног уноса кадмијума на на нивоу укупне коже. Показано је да упркос сличном нивоу депоновања кадмијума у кожи, код ДА соја оштећење овог ткива се запажа већ након примене ниже дозе метала (повећање пропустљивости коже, инфилтрација и активација неутрофила и ширење себацеозних фоликула, ниво липидне пероксидације), а код АО соја тек након примене више дозе кадмијума (изузев ширења себацеозних фоликула). Даље је у кожи ДА соја запажена активација ензима анти-оксидативне заштите (CAT, SOD, GST), као и продукција медијатора инфламације, проинфламаторних цитокина (IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$ ), азот-оксида (NO) и протеина HMGB1 након примене обе дозе, а анти-инфламаторног цитокина IL-10 само након примене више дозе кадмијума. Са друге стране, ткиво коже АО соја на орални унос кадмијума одговорило је само повећањем активности GST (50 ppm), док је IL-10 био повећан након обе дозе овог метала, сугеришући мању реактивност АО соја на штетне ефекте кадмијума у кожи.

У оквиру друге целине описан је ефекат оралног уноса кадмијума на изоловане ћелије коже, епидермне (Ећ) и дермне ћелије. Иако су Ећ оба соја развиле стрес одговор на кадмијум, за разлику од ДА соја код кога је забележено смањење глутатиона (GSH) на обе дозе, и повећање експресије iRNK за металотионеине (MT)-1 и -2 након примене само више дозе, код АО соја ниво GSH је био повећан, уз значајно повећање (генерално више у односу на ДА) нивоа iRNK за MT након примене обе дозе кадмијума. Апоптоза Ећ је запажена само код АО соја (повећана експресија гена за Вах и односа Вах/Bcl2, и протеина за активне форме каспазе-3 и PARP) након примене више дозе, док је непромењени ниво унутарћелијског ензима лактат-деhidригеназе у кондиционираном медијуму Ећ сугерисао одсуство некрозе код оба соја. Кандидаткиња је испитала и ефекат кадмијума на пут транскрипционог фактора Nrf2 и

арил-угљоводоничног рецептора (AHR), као учеснике хомеостатског одговора на спољашње стимулусе. Повећање експресије Nrf2 протеина и експресије гена за хемоксигеназу (HO)-1 запажено је код оба соја након примене обе дозе, док је ефекат на AHR пут (повећање iRNK за AHR и цитохром CYP1B1, а смањење за CYP1A1) запажен након ниже дозе код ДА и више дозе код оба соја пацова. Ефекат кадмијума на Nrf2 и AHR пут био је израженији код јединки АО соја у поређењу са ДА пацовима. Анализа активности ћелија коже показала је повећање спонтане (IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$ ) и LPS-ом стимулисане (изражена као индекс стимулације) продукције (IL-1 $\beta$ ) про-инфламаторних цитокина од стране ЕЋ, само код јединки ДА соја, док је продукција про-инфламаторних цитокина код јединки АО соја остала непромењена, уз повећање IL-10 као потенцијалног механизма одсуства промена. Са друге стране, стимулација ЕЋ са коменсалом бактеријом *Staphylococcus epidermidis*, довела је до повећања IL-1 $\beta$  и IL-6 (50 ппм) и TNF- $\alpha$  (5 ппм и 50 ппм) уз смањење IL-10 након обе дозе кадмијума код АО соја, док код ДА соја нису уочене додатне промене у нивоу ових цитокина). Спонтана (IL -6, IFN- $\gamma$ ) и (IL -6, IFN- $\gamma$ , IL -17) продукција цитокина стимулисана са CopA, у кокултури ЕЋ (из животиња које су пиле кадмијум) и нестимулисаних лимфоцита (из дЛЧ нетретираних животиња), указује да кадмијум може да повећа стимулаторни имунски потенцијал ЕЋ код осетљивијег ДА соја, у поређењу са АО сојем где је овакав одговор изостао (уз спонтано и CopA-стимулисано повећање IL-10). Ћелије дерма из коже ДА пацова који су пили кадмијум су показале повећање продукције само TNF- $\alpha$  (продукција осталих цитокина је остала непромењена), док код АО соја није запажена промена.

У оквиру треће целине кандидаткиња је показала да орални унос кадмијума не мења целуларност и активност ћелија лимфних чворова који дренирају ткиво коже, субскапуларних и аксиларних ЛЧ (саЛЧ) ни код једног соја пацова, указујући да се ефекат кадмијум испољава само на нивоу коже.

У оквиру четврте целине кандидаткиња приказује резултате везане за ефекте оралног уноса кадмијума на реактивност коже након додатног запаљенског стимулуса (DNCSB) у реакцији контактне преосетљивости (КП). У првом делу ове тематске целине, кандидаткиња је указала да у фази индукције реакције КП (фаза сензибилизације), иако код оба соја долази до повећане спонтане продукције цитокина урођене имуности (TNF- $\alpha$ ) од стране ЕЋ изолованих из сензибилисане коже, након примене обе дозе кадмијума (у односу на сензибилисане контроле које нису пиле кадмијум), до активације ћелија дЛЧ (саЛЧ) (мерено спонтаном продукцијом главних цитокина реакције КП, IFN- $\gamma$  и IL-17) долази само код јединки ДА соја већ 24h, док код јединки АО соја овакве промене нису запажене 24h ни 72h, након наношења DNCSB. Са друге стране, код АО пацова у дЛЧ у фази сензибилизације (24h и 72h након наношења DNCSB) запажени су повећани нивои спонтане продукције, а смањени индекси стимулације (однос DNBS и спонтане продукције) IL-10, што указује на комплекснију регулацију цитокинског одговора код овог соја пацова. У другом делу ове тематске целине, кандидаткиња описује резултате добијене у фази елицитације (експресија реакције), где је показано да се реакција (оток ува) запажа код ДА након обе дозе кадмијума, а код АО пацова само након више дозе кадмијума (у односу на сензибилисане контроле). Реакција је праћена повећаном продукцијом TNF- $\alpha$  (спонтана код оба соја), IFN- $\gamma$  и IL-17 (спонтана само код ДА, а индекс стимулације код оба соја пацова) од стране ћелија коже ува и повећањем броја CD4<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup> ћелија у овом ткиву 24h након наношења хаптена. Повећан број CD4<sup>+</sup> (нижа доза кадмијума) и CD8<sup>+</sup> (виша доза кадмијума) ћелија и активност ћелија дЛЧ ува (аурикуларни ЛЧ, аЛЧ), односно повећање спонтане продукције IFN- $\gamma$  и индекса стимулације за IL-17 на 50 ппм кадмијума (у односу на сензибилисане животиње које нису пиле кадмијум), уз

смањење IL-10 (обе дозе кадмијума) код АО пацова, указује на пробијање заштитних механизма који су код овог соја омогућавали одсуство активације проинфламаторног одговора, а одржавали су се након деловања самог кадмијума. Код DA соја, повећање броја CD8<sup>+</sup> ћелија (5 ппм) праћено је повећаном хаптен-специфичном продукцијом (израженом индексом стимулације) IFN- $\gamma$  (5 и 50 ппм) и IL-17 (5 ппм) од стране ћелија аЛЧ животиња које су пиле кадмијум у односу на контролне (сензибилисане) животиње које нису пиле кадмијум.

У поглављу **ДИСКУСИЈА** кандидаткиња детаљно, компетентно и критички анализира добијене резултате у светлу одговарајуће литературе везане за истраживања ефекта кадмијума на друге органе и системе органа указујући на значај добијених резултата за испитивање везе између кадмијума унетог у организам оралним путем и развоја патолошких стања коже код људи.

У поглављу **ЗАКЉУЧЦИ** кандидаткиња сумира добијене резултате и указује на то да упркос сличном депоновању кадмијума код оба соја, до израженије инфламаторне активности у кожи долази код DA соја већ након примене ниже дозе овог метала, уз већу преваленцу одговора на вишој дози кадмијума. Иако епидермне ћелије оба соја могу да одговоре на присуство кадмијума активацијом заштитних механизма, израженији механизми одбране уз одсуство штетног проинфламаторног одговора, сугеришу да ћелије АО соја могу боље да контролишу интоскикацију самим кадмијумом. Ипак, након излагања додатном запаљенском стимулусу (DNCB) развија се инфламаторни Th1/тип1 Th17/тип17 одговор код оба соја пацова, указујући да кадмијум може и код мање осетљивог/реактивног соја да припреми ћелије за одговор на додатни стимулус и доведе до развоја запаљенске реакције коже. Ови подаци дају увид у (имуно)токсичност кадмијума у кожи након оралног уноса, указујући на значај генетске варијабилности у ангажовању механизма заштите коже од овог метала, као и потенцијалну везу кадмијума пореклом из контаминиране воде и хране, и различите осетљивости коже на развој инфламаторних и патолошких стања.

Поглавље "**ЛИТЕРАТУРА**" садржи 669 библиографских јединица. 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. Tucovic, D., Aleksandrov, A. P., Mirkov, I., Ninkov, M., Kulas, J., Zolotarevski, L., Vukojevic, V., Mutic, J., Tatalovic, N., Kataranovski, M. (2018). Oral cadmium exposure affects skin immune reactivity in rats. *Ecotoxicology and environmental safety*, 164, 12-20., **M21** категорија, <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2018.07.117>
2. Tucovic, D., Mirkov, I., Kulas, J., Zeljkovic, M., Popovic, D., Zolotarevski, L., Djurdjic, S., Mutic, J., Kataranovski, M., Aleksandrov, A. P. (2020). Dermatotoxicity of oral cadmium is strain-dependent and related to differences in skin stress response and inflammatory/immune activity. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 103326., **M22** категорија, <https://doi.org/10.1016/j.etap.2020.103326>

### **Б2. Конгресна саопштења на скуповима међународног значаја**

1. **Tucovic D.**, Mirkov I., Kulas J., Zeljkovic M., Popovic D., Zolotarevski L., Djurdjic S., Mutic J., Kataranovski M., Popov Aleksandrov A. Environmentally relevant

exposure to cadmium and health risks: skin as target organ. Immunology at the Confluence of Interdisciplinary Approaches, 6-8 December, 2019, Belgrade, Serbia, p79., **M34** категорија

Б3. Конгресна саопштења на скуповима домаћег значаја

2. **Tucović D.**, Popov Aleksandrov A., Mirkov I., Ninkov M., Kulas J., Vukojević V., Djurdjic S., Mutic J., Kataranovski M. Oralni unos kadmijuma utiče na imunsku reaktivnost kože. Svetski dan imunologije, Zbornik sažetaka, Beograd, Srbija, 2018, str. 24., **M64** категорија

## Провера оригиналности докторске дисертације

На основу Правилника о поступку провере оригиналности докторских дисертација које се бране на Универзитету у Београду и налаза у извештају из програма iThenticate којим је извршена провера оригиналности докторске дисертације „Ефекти оралног уноса кадмијума на имунски систем коже пацова”, аутора Дине Туцовић, констатујем да утврђено подударање текста износи укупно 13%. Степен подударности забележен је са радовима у којима су коришћени исти животињски модели, уведени од стране групе у којој аутор ради, или су из исте или блиске области истраживања. Овај степен подударности последица је цитата, личних имена ментора и комисије, афилијација комисије и аутора, библиографских података о коришћеној литератури, а пре свега општих ревијских радова који се често цитирају, општих места и података, као што су скраћенице и пуни називи молекула и ћелија, описа експерименталних процедура у поглављу Материјал и методе које се користе у групи у којој аутор ради и које се описују на идентичан, прецизан и јасан начин како би испуниле основну намену: могућност њиховог пуног разумевања и извођења од стране других истраживача, као и претходно публикованих резултата докторандових истраживања, који су проистекли из његове дисертације, што је у складу са чланом 9. Правилника. На основу свега изнетог, а у складу са чланом 8. став 2. Правилника о поступку провере оригиналности докторских дисертација које се бране на Универзитету у Београду, изјављујем да извештај указује на оригиналност докторске дисертације кандидата Дине Туцовић, под насловом ”Ефекти оралног уноса кадмијума на имунски систем коже пацова“, те се прописани поступак припреме за њену одбрану може наставити.

## Мишљење и предлог Комисије

Анализа докторске дисертације Дине Туцовић под насловом: „Ефекти оралног уноса кадмијума на имунски систем коже пацова“ показала је да је кандидаткиња у својој докторској дисертацији успешно остварила постављене циљеве истраживања, захваљујући добром познавању научне области и примени одговарајућих и савремених експерименталних метода. Кандидаткиња је добијене резултате адекватно обрадила и јасно приказала, а затим и критички дискутовала користећи досадашње релевантне и обимне литературне податке.

Ова докторска дисертација представља оригиналан научни рад у области биомедицине, и уже, имунотоксикологије, који има значајан допринос у разумевању имуномодулаторног потенцијала тешког метала кадмијума, и као нов податак указује

да орално унесен кадмијум утиче на хомеостатске и имунске процесе у кожи, повећавајући реактивност коже на додатни имунски стимулус, уз запажене разлике у осетљивости на дерматотоксичне ефекте код код два соја пацова. Ови резултати могу бити од значаја за транслационе студије и испитивање везе између орално унетог кадмијума и развоја патолошких стања коже код људи.

На основу свега горе наведеног Комисија предлаже Наставно-научном већу Биолошког факултета Универзитета у Београду да прихвати извештај и одобри Дини Туцовић јавну одбрану докторске дисертације под насловом: „**Ефекти оралног уноса кадмијума на имунски систем коже пацова**“.

#### **КОМИСИЈА:**

У Београду, 13.03.2020. године

---

Др Александра Попов Александров,  
виши научни сарадник,  
Институт за биолошка истраживања „Синиша Станковић“  
-Институт од националног значаја за Републику Србију,  
Универзитет у Београду

---

Др Милена Катрановски,  
редовни професор у пензији,  
Институт за биолошка истраживања „Синиша Станковић“  
-Институт од националног значаја за Републику Србију,  
Универзитет у Београду

---

др Катарина Вељовић,  
виши научни сарадник, Универзитет у Београду,  
Институт за молекуларну генетику и генетичко инжењерство