

Факултет Фармацеутски

УНИВЕРЗИТЕТ У БЕОГРАДУ

01 број 840/1-1

Већу научних области
медицинских наука

(Број захтева)

(Назив већа научне области коме се захтев
упућује)09.04.2026.

(Датум)

ЗАХТЕВ**за давање сагласности на одлуку о прихватању теме докторске дисертације и о
одређивању ментора**

Молимо да, сходно члану 47. ст. 5. тач. 3. Статута Универзитета у Београду ("Гласник Универзитета", број 186/15-пречишћени текст и 189/16), дате сагласност на одлуку о прихватању теме докторске дисертације:

**„Процена ризика и *in vivo* испитивање токсичности смеше бензо(а)пирена и метал(оид)а
као токсиколошки значајних компоненти PM_{10} честица”**

(пун назив предложене теме докторске дисертације)

НАУЧНА ОБЛАСТ Фармацеутске науке

ПОДАЦИ О КАНДИДАТУ:

1. Име , име једног од родитеља и презиме кандидата:

ПЕТРОВИЋ (МИРОСЛАВ) БОЈАНА

2. Претходно образовање (назив и седиште факултета, студијски програм):

Универзитет у Београду – Фармацеутски факултет
студијски програм: Интегрисане академске студије Магистар фармације – медицински биохемичар3. Година дипломирања: 2022.4. Година уписа на докторске студије: 2023.5. Назив студијског програма
докторских студија:Докторске академске студије, Фармацеутске науке

ПОДАЦИ О МЕНТОРУ:

Име и презиме ментора: **Проф. др Зорица Булат**

Звање: редовни професор Универзитета у Београду – Фармацеутског факултета (Ужа научна област:Токсикологија)

Списак радова који квалификују ментора за вођење докторске дисертације:

1. Repić A, Vukelić D, Lukić V, Savić O, Potić I, Andjelković M, Mandić-Rajčević S, Antonijević B, Djordjević AB, Bulat P, **Bulat Z**. The influence of sociodemographic factors on blood lead levels in healthy adults living in Belgrade, Serbia. *J Hazard Mater*. 2026 Feb 15;504:141357. doi: 10.1016/j.jhazmat.2026.141357.
2. Vukelić D, Baralić K, Marić Đ, Đukić-Ćosić D, **Bulat Z**, Panieri E, Saso L, Djordjevic AB. Hepato-renal toxicity of low dose metal(oid)s mixture in real-life risk simulation in rats: Effects on Nrf2/HO-1 signalling and redox status. *Sci Total Environ*. 2024 Jan 15;908:168352. doi: 10.1016/j.scitotenv.2023.168352.
3. Gladović A, Petrović B, Vukelić D, Buha Djordjevic A, Ćurčić M, Đukić-Ćosić D, Šoštaric A, Antonijević B, **Bulat Z**. Carcinogenic and human health risk assessment of children's and adults' exposure to toxic metal(oid)s from air PM10 in critical sites of the Republic of Serbia. *Environ Sci Pollut Res Int* 2023 May;30(22):61753-61765. doi: 10.1007/s11356-023-26375-w.
4. Vukelić D, Djordjevic AB, Anđelković M, Repić A, Baralić K, Ćurčić M, Đukić-Ćosić D, Boričić N, Antonijević B, **Bulat Z**. Derivation of benchmark doses for male reproductive toxicity in a subacute low-level Pb exposure model in rats. *Toxicol Lett*. 2023 Feb 15;375:69-76. doi: 10.1016/j.toxlet.2023.01.001.
5. Pizent A, Anđelković M, Tariba Lovaković B, Živković Semren T, Buha Djordjevic A, Gamulin M, Bonderović V, Aćimović M, **Bulat Z**. Environmental Exposure to Metals, Parameters of Oxidative Stress in Blood and Prostate Cancer: Results from Two Cohorts. *Antioxidants (Basel)*. 2022 Oct 18;11(10):2044. doi: 10.3390/antiox11102044.

Име и презиме ментора: **Др сц. Маја Јовановић**

Звање: научни сарадник, Универзитет у Београду – Институт за нуклеарне науке „Винча“ (Ужа научна област: Заштита животне средине)

Списак радова који квалификују ментора за вођење докторске дисертације:

1. **Jovanovic MV**, Savić JZ, Salimi F, Stevanovic S, Brown RA, Jovasevic-Stojanovic M, Manojlovic D, Bartonova A, Bottle S, Ristovski ZD. Measurements of oxidative potential of particulate matter at Belgrade tunnel; comparison of BPEAnit, DTT and DCFH assays. *Int J Environ Res Public Health*. 2019;16(24):4906, <https://doi.org/10.3390/ijerph16244906>.
2. **Jovanović MV**, Savić J, Kovačević R, Tasić V, Todorović Ž, Stevanović S, Manojlovic D, Jovasevic-Stojanovic M. Comparison of fine particulate matter level, chemical content and oxidative potential derived from two dissimilar urban environments. *Sci Total Environ*. 2020;708:135209, <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2019.135209>.
3. Stevanović S, **Jovanović MV**, Jovašević-Stojanović MV, Ristovski Z. Source apportionment of oxidative potential: What We Know So Far. *Therm Sci*. 2023;27:2347-2357, <https://doi.org/10.2298/TSCI221107111S>.
4. Dominutti PA, Jaffrezo JL, Marsal A, Mhadhbi T, Elazzouzi R, Rak C, Cavalli F, Putaud JP, Bougiatioti A, Mihalopoulos N, Paraskevopoulou D, Mudway IS, Nenes A, Daellenbach KR, Banach C, Campbell SJ, Cigankova H, Contini D, Evans G, Georgopoulou M, Ghanem M, Glencross DA, Guaschito MR, Herrmann H, Iram S, **Jovanovic M**, Jovasevic-Stojanovic M, Kalberer M, Kooter IM, Paulson SE, Patel A, Perdrix E, Pietrogrande MC, Mikuska P, Sauvain JJ, Seitanidi A, Shahpoury P, Souza EJS, Steimer S, Stevanovic S, Suarez G, Subramanian PSG, Uttinger B, Van Os MF, Verma V, Wang X, Weber RJ, Yang Y, Querol X, Hoek G, Harrison RM, Uzu G. An interlaboratory comparison to quantify oxidative potential measurement in aerosol particles: challenges and recommendations for harmonisation. *Atmos Meas Tech*. 2025;18(1):177–195, <https://doi.org/10.5194/amt-18-177-2025>.
5. **Jovanović M**, Živković M, Petrović B, Iram S, Jovašević-Stojanović M, Stevanović S. The Influence of Different Protocols on the Application of the Dithiothreitol Assay in Determining the Oxidative Potential of Ambient Particles. *Toxics* 2025;13(2):113, <https://doi.org/10.3390/toxics13020113>.

Наставно научно веће Универзитета у Београду-Фармацеутског
факултета

Обавештавамо вас да је

(назив надлежног тела факултета).

на седници одржаној 05.03.2026. размотрило предложену тему и закључило да је
тема подобна за израду докторске дисертације јер садржи оригиналну идеју и да је од значаја
за развој науке, примену њених резултата, односно развој научне мисли уопште.

ДЕКАН ФАКУЛТЕТА

-
- Прилог 1. Одлука Наставно-научног већа о прихватању теме и одређивању ментора
2. Извештај Комисије о оцени научне заснованости теме докторске дисертације

**Напомена: Факултет доставља Универзитету захтев са прилозима у електронској форми
и у једном писаном примерку за архиву Универзитета**

УНИВЕРЗИТЕТ У БЕОГРАДУ
ФАРМАЦЕУТСКИ ФАКУЛТЕТ
11000 БЕОГРАД
Ул. Војводе Степе 450
01 број 840/1
09.04.2026. године

На основу члана 94. Статута Универзитета у Београду - Фармацеутског факултета и предлога Комисије за последипломске студије – докторске студије, Наставно-научно веће Фармацеутског факултета у Београду на седници одржаној 09.04.2024. године, донело је

О Д Л У К У

ПРИХВАТА СЕ извештај Комисије за оцену испуњености услова кандидата **маг. фарм. – мед. биохем. Бојане Петровић** и научне заснованости теме за израду докторске дисертације под насловом:

„Процена ризика и *in vivo* испитивање токсичности смеше бензо(а)пирена и метал(оид)а као токсиколошки значајних компоненти *PM₁₀* честица“

и упућује Већу научних области медицинских наука Универзитета у Београду на усвајање, а по добијеној писаној сагласности одобрава израду докторске дисертације.

Ментор:

1. Др сц. Зорица Булат, редовни професор, Универзитет у Београду – Фармацеутски факултет (Ужа научна област: Токсикологија)
2. Др сц. Маја Јовановић, научни сарадник, Универзитет у Београду – Институт за нуклеарне науке „Винча“ (Ужа научна област: Заштита животне средине)

Одлуку доставити: именованој, Универзитету, декану, менторима, продекану за последипломску наставу и континуирану едукацију, секретару, Одсеку за наставу и студентска питања, председнику комисије за последипломске студије – докторске студије (Проф др. Биљани Антонијевић), пословном секретару и архиви.

ПРЕДСЕДНИК
НАСТАВНО-НАУЧНОГ ВЕЋА
ФАРМАЦЕУТСКОГ
ФАКУЛТЕТА

Проф. др Наташа Богавац
Станојевић

УНИВЕРЗИТЕТ У БЕОГРАДУ – ФАРМАЦЕУТСКИ ФАКУЛТЕТ

НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ

КОМИСИЈИ ЗА ПОСЛЕДИПЛОМСКУ НАСТАВУ – ДОКТОРСКЕ АКАДЕМСКЕ СТУДИЈЕ

Одлуком Наставно-научног већа Универзитета у Београду – Фармацеутског факултета број 473/2 од 06.03.2026. године, донетој на седници Већа одржаној 05.03.2026. године, именована је Комисија за писање извештаја о оцени испуњености услова кандидата маг. фарм. – мед. биохем. Бојане Петровић и научне заснованости теме докторске дисертације под насловом „Процена ризика и *in vivo* испитивање токсичности смеше бензо(а)пирена и метал(оид)а као токсиколошки значајних компоненти PM_{10} честица“, ментори др сц. Зорица Булат, редовни професор, Универзитет у Београду – Фармацеутски факултет и др сц. Маја Јовановић, научни сарадник, Универзитет у Београду – Институт за нуклеарне науке „Винча“.

Комисија у саставу:

1. Др сц. Биљана Антонијевић, редовни професор, Универзитет у Београду – Фармацеутски факултет, ужа научна област – Токсикологија, председник
2. Др сц. Данијела Ђукић-Тосић, редовни професор, Универзитет у Београду – Фармацеутски факултет, ужа научна област – Токсикологија
3. Др сц. Александра Буха Ђорђевић, ванредни професор, Универзитет у Београду – Фармацеутски факултет, ужа научна област – Токсикологија
4. Др сц. Драгана Вукелић, научни сарадник, *BASF Services Europe GmbH*, Берлин, Немачка, ужа научна област – Токсикологија
5. Др сц. Рената Ковачевић, виши научни сарадник, Институт за рударство и металургију Бор, ужа научна област – Инжењерство заштите животне средине

На основу достављене документације, Комисија подноси следећи:

ИЗВЕШТАЈ

1. БИОГРАФИЈА КАНДИДАТА

Бојана Петровић рођена је 05.12.1998. године у Београду где је завршила основну школу 2013. године као носилац дипломе „Вук Караџић“. Тринаесту београдску гимназију завршила је 2017. године и школске 2017/2018. године уписала је интегрисане академске студије на Универзитету у Београду – Фармацеутском факултету, на студијском програму фармација – медицинска биохемија. Током студија учествовала је у изради два научно-истраживачка рада на Катедри за токсикологију „Академик Данило Солдатовић“ и Катедри за микробиологију и имунологију, који су презентовани на XV Мини-конгресу

студената Фармацеутског факултета Универзитета у Београду и 61. Конгресу студената биомедицинских наука на Копаонику.

У октобру 2022. године стекла је звање магистар фармације – медицински биохемичар одбранивши завршни рад на Катедри за токсикологију „Академик Данило Солдатовић“ Фармацеутског факултета, Универзитета у Београду под насловом „Процена здравственог ризика одраслих и деце услед изложености арсену и никлу путем ваздуха у критичним подручјима Србије“, са оценом 10, и просечном оценом током студија 8,75. Приправнички стаж је обавила у Центру за медицинску биохемију Универзитетског Клиничког центра Србије и Институту за јавно здравље „др Милан Јовановић Батут“ и положила стручни испит за фармацеуте-медицинске биохемичаре у јулу 2023. године.

Докторске академске студије на Фармацеутском факултету Универзитета у Београду уписала је школске 2023/2024. године. Положила је све испите на докторским академским студијама са просечном оценом 9,78, а током студија учествовала је као коментор у изради једног студентског научно-истраживачког рада на Катедри за токсикологију „Академик Данило Солдатовић“.

Од јануара 2024. године запослена је као истраживач приправник у Лабораторији за заштиту од зрачења и заштиту животне средине у Институту за нуклеарне науке „Винча“. Од јануара 2024. до децембра 2025. године била је ангажована као члан истраживачког тима VIDIS центра на пројекту под називом „Унапређивање истраживања на Западном Балкану коришћењем савремених „online“ и „offline“ метода за идентификацију извора атмосферских честица“ финансираног од стране Европске Комисије у оквиру позива *Horizon Europe – Research and Innovation Framework Programme*. Од маја 2024. године, активно учествује у реализацији COST акције под називом *Network for Indoor Air Cleaning (CA23139)*.

Активно је учествовала на домаћим научним скуповима са међународним учешћем: VIII конгресу фармацеута Србије и 13. конгресу Удружења токсиколога Србије, као и на међународној конференцији из области токсикологије (*EUROTOX2025*) са постер презентацијама. На међународним конференцијама из области заштите животне средине *EAC2025*, *ICSE2025*, *IABEP2025* и *WeBIOPATR2025*, резултате истраживања излагала је кроз четири оралне презентације.

У децембру 2022. године похађала је тродневни курс „*Principles of Toxicology and Risk Assessment*“ а у септембру 2023. године семинар „Токсиколошки ризици материјала и предмета у контакту са храном“ у организацији Центра за токсиколошку процену ризика Фармацеутског факултета Универзитета у Београду. У марту 2024. године је похађала курс „Принципи рада са експерименталним животињама“ у организацији Медицинског факултета Универзитета у Београду, а такође у мају исте године, похађала је тродневни тренинг под називом „*Aerosol Magee Scientific – Aethalometer AE33, and Total Carbon Analyzer TCA08*“ који је одржан у Љубљани, Словенија. У мају 2025. године била је на седмодневном тренингу о анализи и мерењу оксидативног потенцијала применом *ascorbic acid* методе у Фондацији *NILU*, Норвешка.

Учествовала је на 67. међународном сајму технике и техничких достигнућа, као и Европској ноћи истраживача у септембру 2025. године где је презентовала прототип суперсајта за мерење аерозагађења у Србији. Члан је Удружења токсиколога Србије.

Течно говори енглески језик, а из француског језика је положила *DELF* испит нивоа Б1.

2. Spisak objavljenih naučnih radova i saopšteња

Radovi objavljeni u vrhunskom međunarodnom časopisu (M21)

1. Gladović A, **Petrović B**, Vukelić D, Buha Djordjevic A, Ćurčić M, Đukić-Ćosić D, Šoštarić A, Antonijević B, Bulat Z. (2023). Carcinogenic and human health risk assessment of children's and adults' exposure to toxic metal(oid)s from air PM₁₀ in critical sites of the Republic of Serbia. *Environmental Science and Pollution Research*, 30(22), 61753-61765.
2. Jovanović M, Živković M, **Petrović B**, Iram S, Jovašević-Stojanović M, Stevanović S (2025). The Influence of Different Protocols on the Application of the Dithiothreitol Assay in Determining the Oxidative Potential of Ambient Particles. *Toxics*, 13(2), 113.

Saopšteња sa međunarodnih skupova štampana u izvodu (M34)

1. Stojanović D, Ćirović Ž, **Petrović B**, Jovanović M, Živković M, Davidović M, Jovašević-Stojanović M. (2024). Atmospheric aerosols monitoring by scanning mobility and optical particle sizers in an urban area. In *17th Photonics Workshop: Book of abstracts* (pp. 42-42). Belgrade: Institute of Physics.
2. Jovanović M, Stevanović S, Živković M, **Petrović B**, Tasić V, Kovačević R, Jovašević-Stojanović M. (2024). Chemical composition and oxidative potential of PM_{2.5} and PM₁₀ in urban and urban-industrial environments. In *3rd Symposium on Urban Air Quality Planning: Proceedings* (pp. 449-457). Sarajevo: Association of Consulting Engineers of Bosnia and Herzegovina.
3. **Petrović B**, Antonijević-Miljaković E, Vukelić D, Jevtić N, Sostarić A, Antonijević B, Bulat Z. (2025). P26-13 Health risk assessment of PM₁₀-bound heavy metals during non-heating and heating season at three representative sites in Belgrade, Serbia. *Toxicology Letters*, 411, S330-S330a.
4. **Petrović B**, Živković M, Jovanović M, Davidović M, Yttri K E, Bartonova A, Jovašević-Stojanović M. (2025). Carbonaceous aerosol measurements at two Serbian urban-background sites. In *ICCE 2025: 19th International Conference on Chemistry and the Environment-Environmental Chemistry for Sustainability: E-book of Abstracts* (pp. 50-50). Belgrade: Serbian Chemical Society.
5. **Petrović B**, Živković M, Jovanović M, Davidović M, Platt, S M, Yttri K E, Bartonova A, Jovašević-Stojanović M. (2025). Distinguishing between anthropogenic and natural sources of carbonaceous aerosol in Belgrade. In *IABEP 2025: The 3rd Conference of the International Association for Biomonitoring of Environmental Pollution: Book of abstracts*, 54. Belgrade: Institute of Physics.
6. Jovanović M, **Petrović B**, Davidović M, Stevanović S, Yttri K E, Alastuey A, Bartonova A, Jovašević-Stojanović M. (2025). 1.2. SOURCE APPORTIONMENT OF PM₁₀ OXIDATIVE POTENTIAL DURING THE WEBASOOP CAMPAIGNES IN BELGRADE. In *WeBIOPATR 2025: The 10th International WeBIOPATR Workshop and Conference Particulate Matter: Research and Management: Abstracts of Keynote Invited lectures and Contributed Papers*, 32. Belgrade: Vinča Institute of Nuclear Sciences.
7. **Petrović B**, Vukelić D, Ćurčić M, Đorđević A B, Đukić-Ćosić D, Antonijević B, Bulat Z. (2025). 3.6. PORTABLE AIR PURIFIERS: AN OVERVIEW OF THEIR BENEFITS IN INDOOR AIR QUALITY IMPROVEMENT. In *WeBIOPATR 2025: The 10th International WeBIOPATR Workshop and Conference Particulate Matter: Research and Management:*

Abstracts of Keynote Invited lectures and Contributed Papers, 32. Belgrade: Vinča Institute of Nuclear Sciences.

8. Platt S M, Davidović M, Bartonova A, Ćirović Ž, Eckhardt S, Evangelidou N, Gundersen H, Jovanović M, Jovašević-Stojanović M, Močnik G, **Petrović B**, Schneider P, Yttri K E. (2025). 6.1. SOURCE APPORTIONMENT OF CARBONACEOUS AEROSOL IN BELGRADE. In *WeBIOPATR 2025: The 10th International WeBIOPATR Workshop and Conference Particulate Matter: Research and Management: Abstracts of Keynote Invited lectures and Contributed Papers*, 51. Belgrade: Vinča Institute of Nuclear Sciences.

9. Radović B, Kovačević R, **Petrović B**, Alastuey A, Yttri K E, Pandolfi M, Bartonova A, Jovašević-Stojanović M. (2025). 6.3. SOURCE APPORTIONMENT OF PM10 IN BOR FROM THE WEBASOOP CAMPAIGN–PRELIMINARY RESULTS. In *WeBIOPATR 2025: The 10th International WeBIOPATR Workshop and Conference Particulate Matter: Research and Management: Abstracts of Keynote Invited lectures and Contributed Papers*, 53. Belgrade: Vinča Institute of Nuclear Sciences.

10. **Petrović B**, Alastuey A, Yttri K E, Pandolfi M, Bartonova A, Jovašević-Stojanović M. (2025). 6.4 SOURCE APPORTIONMENT OF PM10 IN BELGRADE FROM THE WEBASOOP CAMPAIGN–PRELIMINARY RESULTS. In *WeBIOPATR 2025: The 10th International WeBIOPATR Workshop and Conference Particulate Matter: Research and Management: Abstracts of Keynote Invited lectures and Contributed Papers*, 54. Belgrade: Vinča Institute of Nuclear Sciences.

Саопштења са националних скупова штампана у изводу (M64)

1. **Petrović B**, Gladović A, Javorac D, Djordjević A B, Ćurčić M, Djukić-Ćosić D, Šoštarić A, Antonijević B, Bulat Z. (2022). Health risk assessment of children's and adult's exposure to arsenic bound to PM10 in the city of Bor. *Archives of Pharmacy*, 72(Suppl. 4), S615-S616.

2. Gladović A, **Petrović B**, Javorac D, Djordjević A B, Ćurčić M, Djukić-Ćosić D, Šoštarić A, Antonijević B, Bulat Z. (2022). Assessment of children's exposure to air pollutant PM10 and lead in critical districts in the Republic of Serbia. *Archives of Pharmacy*, 72(Suppl. 4), S601-S602.

3. Vukelić D, **Petrović B**, Marić Đ, Baralić K, Antonijević-Miljković E, Djordjević B A., Đukić-Ćosić D, Ćurčić M, Antonijević B, Bulat Z. (2023). Exposure to outdoor air pollution and cancer development: Is air pollution responsible for more than lung cancer? *13th international congress of the Serbian society of toxicology & 1st toxSEE regional conference*, 10-12 May, 2023, Belgrade, Abstract Book, 2023, 59-60.

3. ОБРАЗЛОЖЕЊЕ ТЕМЕ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

3.1. Научна област

Токсикологија

3.2. Предмет научног истраживања

Предмет овог научног истраживања је одређивање хемијског састава, оксидативног потенцијала и главних извора суспендованих честица величине до $10 \mu m$ (PM_{10}), као и процена ризика услед инхалационе изложености бензо(а)пирену ($B(a)P$) и токсичним метал(оид)има, као главним носиоцима токсичности PM_{10} честица. Даље, у субакутној студији на пацовима *Wistar (Mmab:W)* соја биће испитани механизми токсичности и токсични ефекти ниских растућих доза $B(a)P$, као и смеше $B(a)P$ и токсичних метал(оид)а на крв, јетру, бубреге, плућа и срце и биће креирани доза-одговор модели и израчунате *Benchmark* дозе.

3.3. Научна заснованост предложене теме докторске дисертације

3.3.1. Загађење ваздуха

Загађење ваздуха је глобални проблем који доприноси климатским променама и може имати последице по здравље људи. Светска здравствена организација (енг. *World Health Organization – WHO*) процењује да је загађење ваздуха спољашњег простора одговорно за 4,6 милиона превремених смртних случајева годишње на светском нивоу, а најзначајније загађујуће материје које доприносе негативним здравственим ефектима јесу суспендоване честице (енг. *particulate matter – PM*) (1, 2). Како потичу из различитих извора, суспендоване честице значајно варирају у свом саставу, величини и облику (3, 4). Састав PM честица зависи од извора из ког потичу, а према пореклу, они се могу поделити на природне и антропогене. У природне изворе убрајају се шумски пожари, вулканске ерупције, пешчана прашина, аеросоли настали изнад мора и океана, као и аеросоли пореклом од биолошких извора (полен, делови биљака, микроорганизми и др.) (5). Састав честица из природних извора се углавном огледа у присуству елемената као што су натријум (аеросоли са мора и океана), магнезијум, калцијум, гвожђе, титанијум (типични елементи Земљине коре), затим присуству полиола (манитол и арабитол као продукти метаболизма гљивица) и ендотоксина. Према величини, честице из природних извора најчешће припадају грубој фракцији честица (честице чији је дијаметар између $2,5$ и $10 \mu m$, PM_{10}) (6, 7). У антропогене изворе честица се убрајају сагоревање биомасе (дрво, пелет, брикет), сагоревање фосилних горива (угаљ, нафта, дизел), различите индустријске активности и емисије из саобраћаја, како из мотора возила, тако и услед хабања гума и кочница (2). Честице које потичу из антропогених извора у свом саставу могу да садрже полицикличне ароматичне угљоводонике (енг. *polycyclic aromatic hydrocarbons – PAHs*), једињења настала непотпуним сагоревањем, и метале који се могу ослободити током процеса добијања руде (арсен, кадмијум, олово) или хабањем гума и кочница (гвожђе, бакар, цинк, антимон, калај) (8). Према величини, антропогене изворе најчешће карактеришу fine (пречника мањег од $2,5 \mu m$, $PM_{2,5}$) и ултраfine честице (пречника мањег од $100 nm$, $PM_{0,1}$) али поједини антропогени извори, као што су нпр. грађевинске активности, могу бити извор честица грубе фракције (7).

Након удисања, груба фракција честица задржава се у горњим деловима респираторног тракта (нос и ларинкс) и може се из њега елиминисати искашљавањем

или муко-цилијарним трансфером и даље гутањем у гастроинтестинални тракт (9). За разлику од грубих, fine и ултраfine честице могу проћи у дубље делове респираторног тракта, до алвеола и даље у системску циркулацију (10). Да ли ће честице проћи у системску циркулацију или се депоновати у плућима зависи од њихове растворљивости. Честице које су растворљиве у плућној течности ће лако прећи у системску циркулацију док се нерастворљиве честице могу акумулирати у респираторном тракту, изазвати инфламацију и, у случају хроничне изложености, довести до развоја плућне фиброзе (11).

Респираторни тракт се сматра циљним местом токсичности суспендованих честица. Различите студије показале су повезаност развоја астме и хроничне опструктивне болести плућа са изложеношћу *PM* честицама (12). Међународна агенција за истраживање карцинома (енг. *International Agency for Research on Cancer – IARC*) је загађен ваздух, као и *PM* честице, сврстала у прву групу карциногена јер постоји довољно доказа код људи и животиња да изложеност загађеном ваздуху (као и *PM* честицама) представља ризик за развој карцинома плућа (13). Поред респираторног тракта, негативни здравствени ефекти се могу испољити и на кардиоваскуларни систем кроз утицај на развој атеросклерозе, појаву инфаркта миокарда и možданог удара (14). Изложеност суспендованим честицама повезује се и са развојем неуродегенеративних болести (Паркинсонова, Алцхајмерова, деменција) код одраслих и аутизма код деце (15), а резултати најновијих истраживања указују на способност честица да се понашају као ендокрини ометачи (16, 17).

Један од главних механизма токсичности честица који лежи у основи развоја негативних здравствених ефеката јесте оксидативни стрес (18). Оксидативни стрес представља нарушену равнотежу између стварања реактивних кисеоничних и азотових врста (енг. *reactive oxygen species – ROS* и *reactive nitrogen species – RNS*, заједнички „слободни радикали“), са једне стране, и нивоа антиоксиданаса у ћелији, с друге стране (19). Међу компонентама које честице могу да садрже у свом саставу налазе се и *ROS* и *RNS* (егзогени слободни радикали), али слободни радикали могу настати и ендогено када честице доспеју до ћелија организма (2, 20). Способност честица да производе слободне радикале или да директно оксидују циљне молекуле у ћелији представља оксидативни потенцијал честица (енг. *oxidative potential – OP*) (18, 21).

Тренутно, мониторинг *PM* честица заснива се на мерењу њихове масене концентрације. Међутим, бројне студије показују да су хемијски састав, величина и друге карактеристике *PM* честица ближе повезане са токсичним ефектима (2, 8, 10). Како *OP* зависи од састава честица, а не од њихове концентрације, данас се *OP* разматра као могући индикатор токсичног потенцијала честица (20). У прилог томе, у ревидираној Европској Директиви о квалитету ваздуха и чистијем ваздуху у Европи из 2024. године предложено је да се, поред масене концентрације честица, међу додатним параметрима који служе за свеобухватнији мониторинг квалитета ваздуха у земљама Европске уније прати и *OP*. Иако за *OP* још увек не постоји стандардизована метода, нити су прописане граничне вредности, од 2030. свака земља чланица би на подручју од 10 милиона становника требало да, на барем једној станици за мониторинг квалитета ваздуха, мери и извештава о вредностима *OP*. *OP* одређује се применом различитих ацелуларних (нећелијских) есеја који се релативно лако могу спровести у лабораторијским условима (22), а најчешћу примену нашли су дитиотреитолни (*DTT*) есеј и есеј са аскорбинском киселином (*AA*) који се заснивају на оксидацији ових једињења у присуству редокс активних компоненти присутних у честицама (2, 3).

До сада спроведене студије које су испитивале везу између *OP* честица и штетних ефеката по здравље показале су опречне резултате. *OP* одређен *DTT* есејом је показао позитивну корелацију са погоршањем астме у епидемиолошким и клиничким студијама

док применом *AA* есеја није утврђена корелација са астмом, хроничном опструктивном болести плућа и исхемијском болести срца ни у једној хуманој студији (18). Разлог томе може бити непостојање стандардизоване методе за одређивање *OP* честица, те још увек различите студије користе различите протоколе (23). Такође, различити есеји су различито осетљиви на компоненте присутне у честицама – *DTT* есеј осетљив је на присуство метала и органских молекула (хинона), док је *AA* есеј углавном осетљив на метале (2, 24). На крају, многа једињења као што су *PAHs*, постају редокс активни једино након метаболичке активације, те не доприносе *OP*-у, али доприносе развоју оксидативног стреса *in vivo* (18).

У циљу унапређења јавног здравља, неопходно је доносити стратегије управљања изворима *PM₁₀* честица. Да би се увеле ефикасне мере, потребно је спроводити континуирани мониторинг, комплекснију хемијску карактеризацију, одређивање *OP* као и идентификацију главних извора ових честица. Како је *OP* предложен као параметар који описује потенцијал честица да генеришу слободне радикале, све чешће се спроводи анализа доприноса различитих извора укупном *OP*-у. Овај приступ омогућава добијање прецизнијих информација о токсичности честица које имају порекло из различитих извора (3). Међутим, једно од ограничења нећелијских есеја који служе за одређивање *OP*-а је немогућност испитивања реалних утицаја честица на организам, због чега имају ограничену физиолошку валидност (25). Стога је ради обухватнијег увида у ризик од изложености суспендованим честицама неопходно спровођење додатних студија, као што је процена здравственог ризика. Најзад, имајући у виду да честице могу бити сложеног хемијског састава, приликом испитивања њихове токсичности посебну пажњу треба обратити управо на оне компоненте које могу имати токсичне ефекте по здравље људи (8). Међу супстанцама које се сматрају носиоцима токсичности честица јесу *PAHs* и токсични метал(оид)и (26).

3.3.2. Процена ризика по здравље људи

Токсиколошка процена ризика по здравље људи је научно утемељена процедура која представља интеграцију токсичности неке супстанце и нивоа изложености (27). Примена ове методологије пружа информације о изложености испитиване популације у односу на референтне вредности, како би се ризик могао окарактерисати као прихватљив или неприхватљив, и уколико постоји потреба, предузети одговарајуће мере у циљу смањења или престанка изложености (28). Када се ради о загађењу ваздуха, студије процене ризика дају корисне информације о потенцијалним здравственим ризицима у различитим сценаријима изложености, као и о популацијама које су под већим ризиком. Као таква, процена ризика представља још један од важних алата за доношење мера усмерених на смањење нивоа загађујућих материја у ваздуху. С обзиром да суспендоване честице представљају комплексну смешу једињења, процена ризика се у пракси најчешће базира на токсиколошки најзначајнијим компонентама – *PAHs* (са *B(a)P* као главним представником) и токсичним метал(оид)има (8, 26).

Процес процене ризика се састоји од четири фазе: идентификација опасности (хазарда), процена односа доза-одговор, процена изложености и карактеризација ризика (28). Прва фаза треба да одговори на питање да ли нека супстанца доводи до штетног ефекта. У ту сврху користе се *in vivo*, *in vitro* и *in silico* тестови, подаци из епидемиолошких студија и други (29). У другој фази се разматра веза између одговарајућих доза и штетних ефеката који су се догодили, тачније које дозе доводе до одређених штетних ефеката (30). Трећа фаза процене ризика подразумева процену нивоа којима је нека популација изложена. У обзир се узимају подаци о томе на коју популацију

се односи процена ризика, који се пут изложености разматра, који извори се анализирају и која је дужина експозиције датој супстанци. Процена ризика може бити детерминистичка када се у процени користе параметри који представљају средњу вредност, што је уједно и ограничење ове методологије јер се разлике међу индивидуама (нпр. телесна маса, унос супстанци) не узимају у обзир, што може резултовати прецењеним или потцењеним ризиком. Пробабилистичка процена подразумева да се сваки параметар представља као дистрибуција вредности. Софтвер затим насумично бира податке из тих дистрибуција, чиме се добија процена ризика такође у облику дистрибуције вредности. Захваљујући томе, може се проценити који део испитиване популације је под ризиком, а који није. Из тог разлога, пробабилистичка процена ризика је данас фаворизирана у односу на детерминистичку (31). Последњу фазу процене ризика представља карактеризација ризика у којој се ризик описује као прихватљив или неприхватљив. Након што се ризик окарактерише, могуће је доношење стратешких одлука од стране регулаторних органа у циљу смањења истог (30).

Процена ризика је метод којим се може проценити ризик од изложености не само једној токсичној супстанци већ процена ризика може бити интегративна, што значи да се ризик процењује за све загађујуће материје којима смо изложени, свим путевима и без обзира на механизам дејства.

Међутим, када се ради о испитивању потенцијалних токсичних ефеката по људско здравље, студије које укључују испитивање на биолошком материјалу још увек представљају најпоузданији начин за процену ефеката по здравље. Додатно, када је у питању смеша загађујућих материја, неопходно је користити биолошки систем ради идентификације потенцијалних интеракција које не могу бити обухваћене ацелуларним или *in vitro* есејима.

3.3.3. Токсикологија смеша и *in vivo* испитивање токсичности

Већина токсиколошких студија усмерена је на испитивање штетних ефеката који су последица изложености одређеној хемикалији, иако је општа популација током целог живота изложена смеси великог броја супстанци истовремено. Процењивање потенцијалних ризика по људско здравље услед изложености смешама различитих хемикалија представља један од најизазовнијих аспеката токсикологије. Такође, у већини *in vivo* истраживања примењују се високе дозе токсичних супстанци, често у кратком периоду излагања што није случај при реалној изложености. Истраживања су неопходна како би се разумело да ли истовремена изложеност „коктелу“ хемикалија, чак и при ниским дозама, може довести до потенцијалних ризика по здравље људи.

PAHs и токсични метал(оид)и су распрострањени контаминанти у животној средини. Осим у загађеном ваздуху, заједно се могу наћи у диму цигарета, храни, води, земљишту, али и у различитим производима опште употребе. Иако се њихови појединачни токсични ефекти деценијама истражују, начину на који *B(a)P* делује, како сам тако и у смеси са метал(оид)има, постоји далеко мањи број података (32, 33). Механизми токсичности појединачних компоненти могу се разликовати од њихових ефеката у смеси, а ефекат се може приписати потенцијално посебном молекуларном путу који резултује адитивним ефектима и/или интеракцијама. С тим у вези, намеће се потреба за спровођењем додатних истраживања у области токсикологије смеша.

Како *in vitro* системи немају могућност постизања сложености *in vivo* система, и тиме немогућност сагледавања системске токсичности супстанци, студије на анималним моделима су још увек стандард за испитивање токсичних ефеката како појединачних

супстанци, тако и смеше (Правилник о методама испитивања опасних својстава хемикалија „Службени гласник РС“ бр. 117/13).

3.3.3.1. Полициклични ароматични угљоводоници

PAHs представљају смешу органских једињења са 2 и више спојена бензенова прстена који настају непотпуним сагоревањем органске материје (34). Формирају се током различитих индустријских активности, у процесу сагоревања биомасе, фосилних горива (угаљ, дизел), цигарета, као и током припреме хране (35). Стога, токсиколошки значај огледа се у професионалној изложености, као и изложености из животне средине за општу популацију, али и путем хране и пушења. Главни путеви изложености радника су инхалација и путем коже, а за општу популацију ингестија и инхалација.

Главни представник ове групе једињења јесте *B(a)P* захваљујући бројним токсичним ефектима и подацима о хуманој изложености који постоје за њега у односу на друга једињења ове групе (36). Такође, када се говори о *PAHs* као групи једињења, *B(a)P* представља индекс једињење у односу на кога се процењује релативна токсичност других *PAHs* (37). *B(a)P* се састоји од 5 бензенових прстенова, молекулске масе 252,3 *g/mol* и карактерише га слаба растворљивост у води и добра у органским растварачима, те је апсорпција у гастроинтестиналном тракту зависна од присуства масти у храни (38). Подлеже метаболичкој активацији путем цитохрома *P450* (највише *CYP1A1*, *CYP1A2*, *CYP1B1*) приликом чега настају различити интермедијери од којих се метаболит 7,8-дихидрокси-9,10-епокси-бензо(а)пирен (*BPDE*) сматра најзначајнијим носиоцем токсичности (39). С обзиром да *B(a)P* подлеже екстензивном метаболизму у јетри, али и плућима и интестинуму, полу време живота му је око 48 сати (38).

Епоксид на 9,10 позицији *BPDE* метаболита не може бити разграђен под дејством еоксидаза услед стерних сметњи тј. немогућности приласка овог ензима такозваном „региону залива“. Као такав, овај метаболит, може формирати ковалентне адукте са ДНК, а посебан афинитет има за *N*-2 месту на гуанозину чиме може доћи до развоја мутација у различитим генима, као што је *p53* (35). Новија истраживања последњих година указују да *B(a)P* токсичне ефекте у организму остварује путем везивања за рецептор за ароматичне угљоводонике (*AhR*). Активацијом овог рецептора, долази до усходне регулације гена за синтезу ензима *CYP1A1*, *CYP1A2*, *CYP1B1* чиме може доћи до развоја оксидативног стреса кроз формирање слободних радикала у ћелији. Такође, *B(a)P* нарушава хомеостазу Ca^{2+} чиме ремети трансдукцију сигнала у ћелији (40), а супресија имунског одговора уочена је у *in vivo* и *in vitro* студијама (41, 42).

B(a)P повезан је и са развојем токсичних ефеката на респираторни, кардиоваскуларни, репродуктивни и друге системе органа. Ефекат на погоршање симптома астме и алергије, *B(a)P* показује и у *in vivo*, као и *in vitro* студијама, кроз утицај на повећану синтезу проинфламаторних цитокина (*IL-4*, *IL-5*, *IL-13*, *IL-33*) (43, 44). Различите студије указују на повезаност изложености *B(a)P* и утицајем на развој ендотелне дисфункције и атеросклерозе, чиме долази до повећања ризика од инфаркта миокарда, као и možданог удара (45, 46). Такође, изложеност се повезује са нижим концентрацијама прогестерона и тестостерона у крви, негативним утицајем на раст фетуса, као и повишеним ризиком од побачаја (47, 48). Ефекти на нервни систем су такође уочени кроз дефицит у локомоторној активности пацова у неонаталном периоду и смањене способности упознавања и сналажења у простору (49). Међутим, најзначајнији ефекат *B(a)P* представља његов карциногени потенцијал. Према *IARC* класификацији, *B(a)P* се сврстава у прву групу карциногена на основу података који потврђују да доводи до развоја карцинома плућа код људи и животиња (50).

3.3.3.2. Токсични метал(оид)и

Метал(оид)и су широко распрострањени у животној средини, природни су састојци Земљине коре, могу се наћи у многим рудама, а разликују се од других загађивача животне средине по томе што нису настали под дејством антропогене активности (51). Међутим, у животну средину су доспели упоредо са глобалним економским напретком, као исход индустријализације и урбанизације, и данас представљају један од њених најзначајнијих контаминаната (52). Метал(оид)и су перзистентни у животној средини и нису подложни разградњи (53, 54). Стога, токсиколошки су значајни за професионалну изложеност, као и за изложеност опште популације из животне средине путем ваздуха, хране, воде, дуванског дима, предмета опште употребе и других. У прошлости, изложеност металима подразумевала је знатно више дозе од оних које се срећу данас. Такву изложеност су карактерисали хематотоксичност, хепатотоксичност или нефротоксичност који су типични за већину токсичних метала (55). Како се токсични ефекти тешких метал(оид)а испитују деценијама уназад и како су уведене бројне мере за смањење изложености, токсични метал(оид)и су и даље присутни у животној средини, у нижим концентрацијама и повезују се токсичним ефектима који до сада нису уочени. Хронична изложеност ниским дозама метала је разоткрила друге ефекте, те су данас они препознати као кофактори у појави и развоју различитих хроничних незаразних болести, као што су кардиоваскуларне, неуродегенеративне, дијабетес мелитус тип 2 и друге (56, 57, 58). Иако је општа популација изложена различитим метал(оид)има, кадмијум, олово, арсен, жива, хром и никл се издвајају као шест најзначајнијих. *WHO* је арсен, кадмијум, олово и живу сврстала међу десет супстанци које изазивају највећу забринутост у погледу штетних ефеката на општу популацију (59).

Метал(оид)и не подлежу метаболичкој разградњи (са изузетком арсена), а поједини се могу акумулирати у организму. Механизми токсичности укључују везивање за тиолне групе ензима и протеина чиме ометају њихову структуру и функцију, интеракције са биоелементима, и учешће у развоју оксидативног стреса кроз стварање слободних радикала и слабљење антиоксидативне заштите (54). С обзиром на изложеност смеси метал(оид)а, различитим путевима, као и на заједничким механизмима токсичности, данас се често токсични метали не посматрају кроз појединачни приступ већ се узима у обзир токсични ефекат који изазивају у смеси.

Приликом хроничне изложености кадмијуму, долази до његове акумулације у јетри, бубрезима, плућима и тестисима. У јетри се везује за протеине металотионеине и као такав се транспортује до бубрега где доводи до оштећења тубула и тубуларне дисфункције кроз индукцију оксидативног стреса (54), док у костима може доћи до развоја остеомаластије и остеопорозе (60). Изложеност олову повезује се са анемијом, токсичним ефектом на бубреге, имунолошким и кардиоваскуларним проблемима, стерилитетом и као и негативним утицајем на развој и когнитивним дефицитима код деце (61). Ниски нивои изложености арсену се повезују са развојем дијабетеса, периферном васкуларном болешћу, хиперпигментацијом, кератозом и анемијом (55, 62). Хронична изложеност елементарној живи огледа се у когнитивним дефицитима – недостатку концентрације, замућеним видом, као и нестабилним ходом. Жива пролази кроз плаценту, те може доћи до развоја менталне ретардације код фетуса, а приликом изложености ниским нивоима може доћи до тремора, депресије, осипа на кожи и губитка меморије код одраслих (60). Токсични ефекти од изложености хрому се повезују са његовом хексавалентном формом која се повезује са улцерацијом носне преграде. Хронична токсичност повезана је и са некрозом јетре, нефритисом и

гастроинтестиналном иритацијом (55). Најчешћа последица изложености опште популације никлу јесте развој алергијских реакција на кожи јер се никл користи за израду великог броја предмета опште употребе. Приликом инхалације једињења никла, хидросолубилна једињења се доводе у везу са изазивањем иритације слузнице носа и синуса, губитком чула мириса и перфорацијом носне преграде. Хронична изложеност никлу може довести до развоја фиброзе плућа, бубрега и кардиоваскуларних болести (63).

IARC је сврстала елементарни арсен и неорганска једињења арсена, кадмијум и једињења кадмијума, једињења никла и хром VI у прву групу карциногена. Кадмијум је сврстан на основу доказа о утицају на развој карцинома плућа, док је позитивна асоцијација примећена и са карциномом бубрега и простате. Неорганска једињења арсена су класификована као карциногена за плућа, кожу и бешику, а постоје подаци о повезаности са карциномом бубрега, јетре и простате. У случају хрома, постоји довољно доказа за развој карцинома плућа, док све више студија показује повезаност са карциномом носа и назалне слузнице. Никл је сврстан у прву групу карциногена на основу изазивања карцинома плућа и назалне слузнице (64). Олово је класификовано у групу 2Б, а жива и једињења живе у трећу групу карциногена.

3.4. Хипотеза

Суспендоване честице сматрају се једним од најзначајнијих загађујућих материја у ваздуху. Оксидативни стрес препознат је као један од главних механизма њихове токсичности. Одређивањем хемијског састава, оксидативног потенцијала и извора суспендованих честица може се утврдити који извори емитују честице које, након удисања, могу допринети развоју оксидативног стреса *in vivo*. Са токсиколошког аспекта, а према досадашњим сазнањима, полициклични ароматични угљоводоници (*B(a)P* као најзначајнији представник) и токсични метал(оид)и, сматрају се најзначајним компонентама честица. Процентом инхалационе изложености може се окарактерисати здравствени ризик од изложености овим компонентама. Додатно, системска токсичност ниских доза *B(a)P* и *B(a)P* у смеси са токсичним метал(оид)има разликује се због могућих интеракција ових једињења у смеси. Испитивањем механизма токсичности, дозно-зависних токсичних ефеката *B(a)P*, као и смеше *B(a)P* са токсичним метал(оид)има, добиће се *Benchmark* дозе и увид у потенцијалне адитивне и/или синергистичке ефекте, као и интеракције компоненти у смеси.

3.5. Циљеви истраживања

1. Спровести хемијску анализу PM_{10} честица и одредити главне изворе који доприносе укупној концентрацији ових честица у Београду током једногодишње кампање мерења.
2. Одредити оксидативни потенцијал PM_{10} честица и утврдити доприносе идентификованих извора оксидативном потенцијалу у Београду током једногодишње кампање мерења.
3. Проценити карциногени и не-карциногени ризик опште популације Београда услед изложености *B(a)P* и токсичним метал(оид)има путем ваздуха користећи детерминистички и пробабилистички приступ.
4. Испитати утицај ниских растућих доза *B(a)P* и смеше растућих ниских доза *B(a)P* и метал(оид)а на хематолошке и биохемијске параметре у крви субакутно изложених пацова.

5. Испитати утицај ниских растућих доза $B(a)P$ и смеше растућих ниских доза $B(a)P$ и метал(оид)а на параметре оксидативног стреса у крви, јетри, бубрезима, плућима и срцу субакутно изложених пацова.
6. Испитати утицај ниских растућих доза $B(a)P$ и смеше растућих ниских доза $B(a)P$ и метал(оид)а на нивое биоелемената у крви, јетри, бубрезима, плућима и срцу субакутно изложених пацова.
7. Одредити биомаркере изложености $B(a)P$ у крви и токсичних метал(оид)а у крви, јетри, бубрезима, плућима и срцу субакутно изложених пацова.
8. Одредити *Benchmark* дозе за испитиване токсичне супстанце и ефекте.
9. Одредити *Benchmark* дозу студије за $B(a)P$ и *Benchmark* дозу студије за састојке смеше, $B(a)P$ и токсичне метал(оид)е.

3.6. Методологија научног истраживања

I део

3.6.1. Анализа хемијског састава и утврђивање извора PM_{10} честица

Узорци PM_{10} честица били би сакупљани на аутоматској мерној станици у Београду, која је део мреже станица за мониторинг квалитета ваздуха Градског завода за јавно здравље Београд. Узорковање би се вршило на кварцним филтерима током 24 сата, сваког другог дана, током годину дана. Масене концентрације PM_{10} честица биле би одређене гравиметријски према стандардној процедури *SRPS EN 12341*(2015).

Прикупљени узорци PM_{10} честица били би подвргнути хемијској анализи, која би обухватила квантификацију различитих органских и неорганских једињења. Елементи би били одређени применом индуковано спрегнуте плазме са масеним детектором, а јони јонском хроматографијом. Органски трасери били би одређени течном хроматографијом ултра високих перформанси са *Orbitrap* масеним детектором. За одређивање органског и елементарног угљеника користила би се термо-оптичка трансмисиона метода. Поред тога, био би одређен *OP* честица применом два нећелијска есеја – *DTT* и *AA* есеј.

Добијене концентрације хемијских врста у сакупљеним узорцима користиле би се за одређивање главних извора честица применом *USEPA PMF 5.0* софтвера. Извори ће бити идентификовани на основу хемијских врста које представљају својствен „*fingerprint*“ карактеристичан за дати извор.

Након одређивања извора честица и процене њиховог доприноса концентрацијама PM_{10} честица, биће одређен и допринос идентификованих извора *OP* честица применом статистичке методе вишеструке линеарне регресије користећи *Python* софтвер.

3.6.2. Процена ризика

Процена не-карциногеног и карциногеног ризика од изложености становништва Београда $B(a)P$ и токсичним метал(оид)има (арсену, олову, кадмијуму и никлу) била би урађена према методологији Америчке агенције за заштиту животне средине. Град Београд је изабран узимајући у обзир број становника, као и велику мрежу мерних станица за праћење квалитета ваздуха које покривају различите урбане зоне града (урбана, субурбана и позадинска зона - специфична локација на којој не постоје извори који значајно доприносе загађењу), као и индустријске и руралне зоне. Мерење концентрација $B(a)P$ и наведена четири метал(оид)а део је регуларног мониторинга који

се спроводи једном седмично. Резултати појединачних мерења биће добијени од Градског завода за јавно здравље на основу дозволе Секретаријата за заштиту животне средине града Београда.

1. Процена изложености

Први корак у процени ризика би била процена изложености дечије и одрасле популације Београда загађујућим материјама које улазе у састав PM_{10} честица ($B(a)P$, арсен, олово, кадмијум и никл).

Да би се узела у обзир временска варијабилност у концентрацијама загађујућих материја од интереса, биће разматране грејна и негрејна сезона, поред просечне изложености током целе године. Поред тога, у циљу што прецизније процене изложености популације Београда, биле би коришћене телесне масе одрасле и дечије популације (подаци Института за јавно здравље „др Милан Јовановић Батут“).

2. Карактеризација ризика

Након процене изложености, били би окарактерисани не-карциногени и карциногени ризик. Не-карциногени ризик би се окарактерисао на основу индекса хазарда (HI), као однос између процењене изложености и референтне вредности за дату загађујућу материју. Карциногени ризик за сваку појединачну загађујућу материју би био помножен са фактором нагиба за сваку од разматраних супстанци. Даље, ради интегративне процене ризика од свих разматраних загађујућих материја, вредности индекса хазарда и вредности за карциногени ризик би биле сабране чиме би се добио укупни не-карциногени и карциногени ризик од изложености датим загађујућим материјама.

Уколико укупна вредност HI прелази вредност 1, не-карциногени ризик био би окарактерисан као неприхватљив, док је неприхватљив карциногени ризик онај који прелази вредност од 1×10^{-4} .

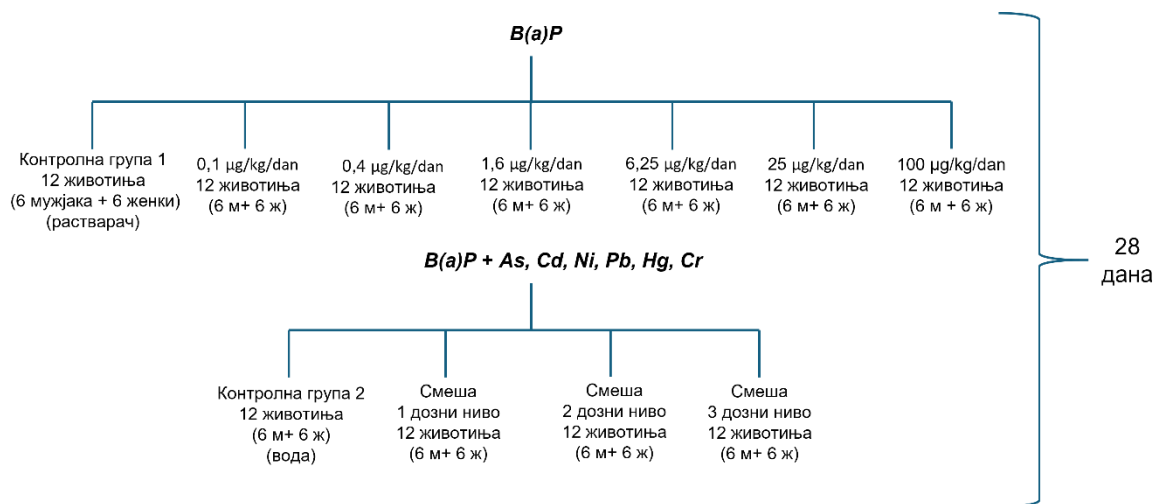
У сврхе прецизније процене ризика, поред детерминистичке методе, ризик би био процењен и пробабилистичком методом. Свака појединачна вредност концентрација одабраних загађујућих материја, као и вредности телесне масе, би се укључиле у прорачун. Добио би се ризик као дистрибуција вредности на бази ког се може проценити који део популације је под неприхватљивим ризиком. За пробабилистичку процену ризика, планирана је примена софтвера *@RISK* (*Palisade corporation, ITHACA, NY, USA*) на Катедри за токсикологију „Академик Данило Солдатовић“.

II део

3.6.3 *In vivo* испитивање токсичности на експерименталном моделу пацова

Истраживање би било спроведено на мужјацима и женама пацова *Wistar* соја који би били набављени са фарме за узгој експерименталних животиња Војномедицинске академије у Београду. Студија ће бити спроведена у складу са протоколом одобреним од стране Етичке комисије за заштиту добробити огледних животиња Фармацеутског факултета у Београду (број етичке дозволе: 000532849-2026) у виваријуму и на Катедри за токсикологију „Академик Данило Солдатовић“ Фармацеутског факултета Универзитета у Београду. Мужјаци и женке *Wistar* пацова би били насумично подељени у укупно 22 групе, 11 група мужјака и 11 група женки. У свакој од група, било би распоређено по 6 животиња (Слика 1). Од укупно 22 групе, 4 би биле контролне: 1 група мужјака и 1 група женки примале би дејонизовану воду, док би друге две контролне

групе (мужјаци и женке) примале кукурузно уље које би било коришћено као носач за *B(a)P*. Дванаест група животиња (6 дозних група мужјака и 6 женки) би биле третиране различитим дозама *B(a)P* раствореним у кукурузном уљу путем гастричне сонде, свакодневно током 28 дана. Дозе којима би животиње биле изложене су изабране на основу литературних података тако да осликавају реалну изложеност *B(a)P* из животне средине, а прерачунате су из студије хуманог биомониторинга (46) и процењене изложености људи путем хране, ваздуха и воде (65, 66). Према *OECD* смерницама (67), највиша изабрана доза одговараће вредности доње границе интервала поузданости *Benchmark* дозе (*BMDL*) за карциногени ефекат и она износи 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ т.м./дан (65).



Слика 1. Приказ дозних нивоа за индивидуалну апликацију *B(a)P*, као и смешу са токсичним метал(оид)има

Последњих шест група животиња (3 групе мужјака и 3 групе женки) би биле третиране смешама *B(a)P* и токсичних метал(оид)а. *B(a)P* у првој и другој дозној групи је изабран тако да одговара нижем (0,1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ т.м./дан) и вишем (1,6 $\mu\text{g}/\text{kg}$ т.м./дан) нивоу хумане изложености, и највиши ниво у смеши би одговарао *BMDL* за карциногени ефекат (Табеле 1 и 2). Дозе метала које би се користиле добијене су на основу спроведене студије хуманог биомониторинга који је укључио 435 добровољаца (217 мушкараца и 218 жена) из Републике Србије (68). Прва група животиња, примала би дозу која одговара вредности медијана концентрација наведених метала које су одређене у крви опште популације Србије. Друга доза би одговарала 95-том перцентилу концентрација, док би трећа група примала дозе метала које су прерачунате на основу референтних вредности понуђених у литератури за појединачне метале (69).

Табела 1. Дозе токсичних метал(оид)а којима би путем смеша били изложени мужјаци пацова током 28 дана

	<i>B(a)P</i> (mg/kg т.м./дан)	<i>Cd</i> (mg/kg т.м./дан)	<i>Pb</i> (mg/kg т.м./дан)	<i>As</i> (mg/kg т.м./дан)	<i>Hg</i> (mg/kg т.м./дан)	<i>Cr</i> (mg/kg т.м./дан)	<i>Ni</i> (mg/kg т.м./дан)
мужјаци смеша 1	0,0001	0,000126	0,000186666	0,004978616	0,004777846	0,000385713	0,0299077
мужјаци смеша 2	0,0016	0,000366	0,00531664	0,089681714	0,0447651	0,003356639	0,1888047
мужјаци смеша 3	0,1	0,05	0,05	0,038	0,23	0,52	5

Табела 2. Дозе токсичних метал(оид)а којима би путем смеша биле изложене женке пацова током 28 дана

	<i>B(a)P</i> (<i>mg/kg</i> т.м./дан)	<i>Cd</i> (<i>mg/kg</i> т.м./дан)	<i>Pb</i> (<i>mg/kg</i> т.м./дан)	<i>As</i> (<i>mg/kg</i> т.м./дан)	<i>Hg</i> (<i>mg/kg</i> т.м./дан)	<i>Cr</i> (<i>mg/kg</i> т.м./дан)	<i>Ni</i> (<i>mg/kg</i> т.м./дан)
женке смеша 1	0,0001	0,000214	0,00153903	0,068489	0,004033	0,00039499	0,041618
женке смеша 2	0,0016	0,000705	0,0095243	0,193642	0,036029	0,01673275	0,438417
женке смеша 3	0,1	0,05	0,05	0,038	0,23	0,52	5

Двадесет четири часа од последње дозе (29. дана), животиње би биле анестезиране уз примену смеше кетамин (75 *mg/kg* т.м.) + ксилазин (10 *mg/kg* т.м.). Терминална кардијална пункција би се извршила након потпуног губитка рефлекса пацова. По угинућу животиња, крв и органи би одмах били изоловани и распоређени за даље анализе.

Узорци пуне крви користили би се за анализу хематолошких параметара: број леукоцита са леукоцитарном формулом (неутрофили, еозинофили, лимфоцити, базофили и моноцити), број еритроцита, концентрација хемоглобина, хематокрит, *MCV*, *MCH*, *MCHC* и број тромбоцита.

У серуму би се одредили биохемијски параметри: параметри липидног статуса (триациглицериди, укупни холестерол, *HDL*, *LDL*), креатинин, мокраћна киселина, укупни протеини у серуму, албумин, гвожђе у серуму, укупан капацитет везивања гвожђа (*TIBC*), слободни капацитет везивања гвожђа (*UIBC*), електролити (калцијум (Ca^{2+}), неоргански фосфор (PO_4^{3+}), магнезијум (Mg^{2+}) и хлориди (*Cl*)). Такође, измерила би се активност ензима аспартат аминотрансферазе (*AST*), аланин аминотрансферазе (*ALT*), алкалне фосфатазе (*ALP*) и лактат дехидрогеназе (*LDH*).

У узорцима серума и хомогенатима ткива јетре, бубрега, плућа и срца били би анализирани параметри оксидативног стреса – прооксидативни параметри, као што је малондиалдехид (*MDA*) и исхемијом модификован албумин (*IMA*) и параметри антиоксидативне заштите – *SH* групе, глутатион (*GSH*) и супероксид дисмутаза (*SOD*) спектрофотометријском методом. У узорцима пуне крви биле би одређене концентрације биоелемената (бакар, цинк, манган, гвожђе, магнезијум), арсена, кадмијума, олова, никла, хрома, живе и *B(a)P*, док би у узорцима јетре, бубрега, плућа и срца били одређени испитивани биоелементи и токсични метал(оид)и. Такође, патохистолошки преглед ткива (јетре, бубрега, плућа и срца) био би урађен на Факултету ветеринарске медицине, Универзитета у Београду. На основу добијених резултата одредиле би се *Benchmark* дозе за одговарајуће ефекте, а затим и *Benchmark* доза студије.

За статистичку обраду података применио би се софтвер *SPSS* (*SPSS Inc.* Чикаго, Илиноис). Након испитивања нормалности расподеле података, одабрали би се одговарајући статистички тестови за утврђивање значајности разлика између испитиваних експерименталних група у односу на контролу, као и корелације између испитиваних параметара. За моделовање односа доза-одговор и одређивање *Benchmark* дозе био би коришћен *PROAST* софтвер (*Dutch National Institute for Public Health and the Environment (RIVM)*, Билтховен, Холандија).

3.7. Очекивани резултати

На основу хемијске анализе PM_{10} честица идентификоваће се њихови главни извори, како на просечном годишњем нивоу, тако и током различитих сезона, чиме се пружа темељ за разумевање просторних и временских образаца загађења у Београду. Одређивање оксидативног потенцијала честица и процена доприноса појединачних извора овом параметру очекује се да укажу на кључне изворе који имају највећи утицај на формирање ROS , чиме могу да укажу на евентуални токсиколошки потенцијал PM_{10} честица.

Утврђивањем изложености опште популације Београда $B(a)P$ и токсичним метал(оид)има присутним у PM_{10} честицама, и спровођењем токсиколошке процене ризика, окарактерисаће се здравствени ризик, као прихватљив или неприхватљив.

In vivo испитивања на моделу пацова омогућиће детаљни увид у механизме токсичности и токсичне ефекте ниских доза $B(a)P$, као и смеше ниских доза $B(a)P$ и токсичних метал(оид)а на јетру, бубрег, срце и плућа, укључујући промене у хематолошким и биохемијским параметрима. Очекује се да ће ови подаци допринети разумевању механизма токсичности као и утврђивању дозно-зависних ефеката и карактера интеракција, адитивних или синергистичких, испитиваних супстанци као токсиколошки најзначајнијих компоненти PM_{10} честица.

Коначно, добијени резултати пружиће свеобухватнији увид у хемијски састав PM_{10} , доприносе идентификованих извора концентрацији честица, оксидативном потенцијалу, као и увид у потенцијални ризик по здравље људи услед изложености $B(a)P$ и токсичних метал(оид)а, чиме ће се створити чврста основа за разумевање и унапређење стратегија управљања квалитетом ваздуха. Третирањем животиња растућим дозама $B(a)P$, као и смеси $B(a)P$ и токсичних метал(оид)а, и одређивањем *Benchmark* дозе за појединачне ефекте, али и за целу студију, осигурава се поузданија процена ризика по здравље људи приликом изложености поменутиим супстанцама.

3.8. Литература

1. World Health Organization. (2024). Ambient (outdoor) air pollution, [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/ambient-\(outdoor\)-air-quality-and-health](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/ambient-(outdoor)-air-quality-and-health), приступљено 04.02.2026
2. Weber, S., Uzu, G., Favez, O., Borlaza, L. J. S., Calas, A., Salameh, D., Chevrier, F., Allard, J., Besombes, J.-L., Albinet, A., Pontet, S., Mesbah, B., Gille, G., Zhang, S., Pallares, C., Leoz-Garziandia, E., & Jaffrezo, J.-L. (2021). Source apportionment of atmospheric PM10 oxidative potential: synthesis of 15 year-round urban datasets in France. *Atmospheric Chemistry and Physics*, 21(14), 11353–11378. <https://doi.org/10.5194/acp-21-11353-2021>
3. Glojek, K., Dinh Ngoc Thuy, V., Weber, S., Uzu, G., Manousakas, M., Elazzouzi, R., Džepina, K., Darfeuil, S., Ginot, P., Jaffrezo, J.-L., Žabkar, R., Turšič, J., Podkoritnik, A., & Močnik, G. (2024). Annual variation of source contributions to PM10 and oxidative potential in a mountainous area with traffic, biomass burning, cement-plant and biogenic influences. *Environment International*, 189, 108787. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2024.108787>
4. Liu, X., Zhang, X., Jin, B., Wang, T., Qian, S., Zou, J., Dinh Ngoc Thuy, V., Jaffrezo, J.-L., Uzu, G., Dominutti, P., Darfeuil, S., Favez, O., Conil, S., Marchand, N., Castillo, S., de la Rosa, J. D., Grange, S., Hueglin, C., Eleftheriadis, K., Diapouli, E., Manousakas, M.-I., Gini, M., Nava, S., Calzolari, G., Alves, C., Monge, M., Reche, C., Harrison, R. M., Hopke, P. K., Alastuey, A., & Querol, X. (2025). Source apportionment of PM10 based on offline chemical speciation data at 24 European sites. *npj Climate and Atmospheric Science*, 8(1), 255. <https://doi.org/10.1038/s41612-025-01097-7>
5. Seinfeld, J. H., & Pandis, S. N. (2016). *Atmospheric chemistry and physics: from air pollution to climate change*. John Wiley & Sons.

6. Waked, A., Favez, O., Alleman, L. Y., Piot, C., Petit, J.-E., Delaunay, T., Verlinden, E., Golly, B., Besombes, J.-L., Jaffrezo, J.-L., & Leoz-Garziandia, E. (2014). Source apportionment of PM₁₀ in a north-western Europe regional urban background site (Lens, France) using positive matrix factorization and including primary biogenic emissions. *Atmospheric Chemistry and Physics*, 14, 3325–3346. <https://doi.org/10.5194/acp-14-3325-2014>
7. Øvrevik, J., Refsnes, M., Låg, M., Holme, J. A., & Schwarze, P. E. (2015). Activation of proinflammatory responses in cells of the airway mucosa by particulate matter: oxidant-and non-oxidant-mediated triggering mechanisms. *Biomolecules*, 5(3), 1399-1440. <https://doi.org/10.3390/biom5031399>
8. Zheng, L., Wu, D., Chen, X., Li, Y., Cheng, A., Yi, J., & Li, Q. (2024). Chemical profiles of particulate matter emitted from anthropogenic sources in selected regions of China. *Scientific Data*, 11(1), 1206. <https://doi.org/10.1038/s41597-024-04058-6>
9. Khan, S., Gurjar, B. R., & Sahu, V. (2022). Deposition modeling of ambient particulate matter in the human respiratory tract. *Atmospheric Pollution Research*, 13(10), 101565. <https://doi.org/10.1016/j.apr.2022.101565>
10. Terzano, C., Di Stefano, F., Conti, V., Graziani, E., & Petroianni, A. (2010). Air pollution ultrafine particles: toxicity beyond the lung. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 14(10), 809-821. PMID: 21222367
11. Sonwani, S., Madaan, S., Arora, J., Suryanarayan, S., Rangra, D., Mongia, N., Vats, T., & Saxena, P. (2021). Inhalation exposure to atmospheric nanoparticles and its associated impacts on human health: a review. *Frontiers in Sustainable Cities*, 3, 690444. <https://doi.org/10.3389/frsc.2021.690444>
12. Thompson, J. E. (2018). Airborne particulate matter: human exposure and health effects. *Journal of occupational and environmental medicine*, 60(5), 392-423. <https://doi.org/10.1097/JOM.0000000000001277>
13. IARC, 2016. Outdoor air pollution. Lyon, France: IARC. (IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, No. 109).
14. Bourdrel, T., Bind, M. A., Béjot, Y., Morel, O., & Argacha, J. F. (2017). Cardiovascular effects of air pollution. *Archives of cardiovascular diseases*, 110(11), 634-642. <https://doi.org/10.1016/j.acvd.2017.05.003>
15. Costa, L. G., Cole, T. B., Dao, K., Chang, Y. C., Coburn, J., & Garrick, J. M. (2020). Effects of air pollution on the nervous system and its possible role in neurodevelopmental and neurodegenerative disorders. *Pharmacology & therapeutics*, 210, 107523. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2020.107523>
16. Zhou, Q., Chen, J., Zhang, J., Zhou, F., Zhao, J., Wei, X., Zheng, K., Wu, J., Li, B., & Pan, B. (2022). Toxicity and endocrine-disrupting potential of PM_{2.5}: Association with particulate polycyclic aromatic hydrocarbons, phthalate esters, and heavy metals. *Environmental Pollution*, 292, 118349. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2021.118349>
17. Gea, M., Fea, E., Racca, L., Gilli, G., Gardois, P., & Schiliro, T. (2024). Atmospheric endocrine disruptors: A systematic review on oestrogenic and androgenic activity of particulate matter. *Chemosphere*, 349, 140887. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2023.140887>
18. Øvrevik, J. (2019). Oxidative potential versus biological effects: a review on the relevance of cell-free/abiotic assays as predictors of toxicity from airborne particulate matter. *International journal of molecular sciences*, 20(19), 4772. <https://doi.org/10.3390/ijms20194772>
19. Lichtenberg, D., & Pinchuk, I. (2015). Oxidative stress, the term and the concept. *Biochemical and biophysical research communications*, 461(3), 441-444. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbrc.2015.04.062>
20. Tassel, C., Jaffrezo, J. L., Dominutti, P., Daellenbach, K. R., Darfeuil, S., Elazzouzi, R., ... & Uzu, G. (2025). Oxidative potential of atmospheric particles in Europe and exposure scenarios. *Nature*, 1-6. <https://doi.org/10.1038/s41586-025-09666-9>
21. Daellenbach, K. R., Uzu, G., Jiang, J., Cassagnes, L.-E., Leni, Z., Vlachou, A., Stefanelli, G., Canonaco, F., Weber, S., Segers, A., Kuenen, J. J. P., Schaap, M., Favez, O., Albinet, A., Aksoyoglu, S., Dommen, J., Baltensperger, U., Geiser, M., El Haddad, I., Jaffrezo, J.-L., & Prévôt, A. S. H. (2020). Sources of particulate-matter air pollution and its oxidative potential in Europe. *Nature*, 587(7834), 414–419. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2902-8>
22. Kim, P. R., Park, S. W., Han, Y. J., Lee, M. H., Holsen, T. M., Jeong, C. H., & Evans, G. (2024). Variations of oxidative potential of PM_{2.5} in a medium-sized residential city in South Korea measured using three different chemical assays. *Science of The Total Environment*, 920, 171053. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2024.171053>

23. Dominutti, P. A., Jaffrezo, J. L., Marsal, A., Mhadhbi, T., Elazzouzi, R., Rak, C., ... & Uzu, G. (2024). An interlaboratory comparison to quantify oxidative potential measurement in aerosol particles: challenges and recommendations for harmonisation. *Atmospheric Measurement Techniques Discussions*, 2024, 1-32. <https://doi.org/10.5194/amt-18-177-2025>
24. Calas, A., Uzu, G., Martins, J. M., Voisin, D., Spadini, L., Lacroix, T., & Jaffrezo, J. L. (2017). The importance of simulated lung fluid (SLF) extractions for a more relevant evaluation of the oxidative potential of particulate matter. *Scientific reports*, 7(1), 11617. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-11979-3>
25. Jovanović, M. V. (2020). Hemijski sastav i oksidativni potencijal respirabilnih čestica u urbanoj sredini iu industrijskom okruženju (Doctoral dissertation, University of Belgrade (Serbia)).
26. Tian, Y., Jia, B., Zhao, P., Song, D., Huang, F., & Feng, Y. (2022). Size distribution, meteorological influence and uncertainty for source-specific risks: PM_{2.5} and PM₁₀-bound PAHs and heavy metals in a Chinese megacity during 2011–2021. *Environmental Pollution*, 312, 120004. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2022.120004>
27. Casarett, L. J. (2008). Casarett and Doull's toxicology: the basic science of poisons (Vol. 71470514). New York: McGraw-Hill.
28. Xiong, J., Ye, C., Zhou, T., & Cheng, W. (2019). Health risk and resilience assessment with respect to the main air pollutants in Sichuan. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 16(15), 2796. <https://doi.org/10.3390/ijerph16152796>
29. Hanekamp, J. C., & Calabrese, E. J. (2021). Reflections on chemical risk assessment or how (not) to serve society with science. *Science of The Total Environment*, 792, 148511. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2021.148511>
30. Nielsen, E., Ostergaard, G., & Larsen, J. C. (2008). Toxicological risk assessment of chemicals: A practical guide. CRC Press.
31. Van Drooge, H. L., & Van Haelst, A. G. (2001). Probabilistic exposure assessment is essential for assessing risks—summary of discussions. *The Annals of Occupational Hygiene*, 45, S159-S162. [https://doi.org/10.1016/S0003-4878\(00\)00105-8](https://doi.org/10.1016/S0003-4878(00)00105-8)
32. Deng, Qifei, Dai, Xiayun, Feng, Wei, Huang, Suli, Yuan, Yu, Xiao, Yongmei, Zhang, Zhaorui, Deng, Na, Deng, Huaxin, Zhang, Xiao, Kuang, Dan, Li, Xiaohai, Zhang, Wangzhen, Zhang, Xiaomin, Guo, Huan, & Wu, Tangchun. (2019). Co-exposure to metals and polycyclic aromatic hydrocarbons, microRNA expression, and early health damage in coke oven workers. *Environment International*, 122, 369–380. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2018.11.056>
33. Fu, Ming, Meng, Hua, Jiang, Minghui, Zhu, Ziwei, Guan, Xin, Bai, Yansen, Wang, Chenming, Zhou, Yuhan, Hong, Shiru, Xiao, Yang, He, Meian, Zhang, Xiaomin, Wang, Chaolong, & Guo, Huan (2024). The interaction effects of zinc and polygenic risk score with benzo[a]pyrene exposure on lung cancer risk: A prospective case-cohort study among Chinese populations. *Environmental Research*, 250, 118539. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2024.118539>
34. Liu, Jian, Chen, Yuxin, Pu, Hao, Chen, Xiaolin, Yang, Wucheng, Ouyang, Zedong, Pang, Qihua, & Fan, Ruifang (2025). A new mechanism involved in cardiovascular senescence induced by environmentally relevant dose of 16 priority-controlled PAHs. *Environment International*, 197, 109326. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2025.109326>
35. Bukowska, B., Mokra, K., & Michałowicz, J. (2022). Benzo [a] pyrene—environmental occurrence, human exposure, and mechanisms of toxicity. *International journal of molecular sciences*, 23(11), 6348. <https://doi.org/10.3390/ijms23116348>
36. Agency for Toxic Substances and Disease Registry. 2022. Guidance for Calculating Benzo(a)pyrene Equivalents for Cancer Evaluations of Polycyclic Aromatic Hydrocarbons. Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service.
37. U.S. EPA (U.S. Environmental Protection Agency). (2017). Toxicological profile of benzo[a]pyrene. (EPA/635/R-17/003Fa) Washington, D.C.: Risk Assessment Forum, U.S. EPA.
38. World Health Organization (2010). WHO guidelines for indoor air quality: selected pollutants. World Health Organization, Regional Office for Europe, Copenhagen, Denmark

39. Xue, W., & Warshawsky, D. (2005). Metabolic activation of polycyclic and heterocyclic aromatic hydrocarbons and DNA damage: a review. *Toxicology and applied pharmacology*, 206(1), 73-93. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2004.11.006>
40. Yang, K., Chen, C., Cheng, S., Cao, X., & Tu, B. (2017). Effects of benzo (a) pyrene exposure on the ATPase activity and calcium concentration in the hippocampus of neonatal rats. *International journal of occupational medicine and environmental health*, 30(2), 203-211. <https://doi.org/10.13075/ijomeh.1896.00744>
41. Guan, S., Huang, Y., Feng, Z., Xu, L., Jin, Y., & Lu, J. (2017). The toxic effects of benzo [a] pyrene on activated mouse T cells in vitro. *Immunopharmacology and Immunotoxicology*, 39(3), 117-123. <https://doi.org/10.1080/08923973.2017.1299173>
42. Salem, M. L., El-Ashmawy, N. E., Abd El-Fattah, E. E., & Khedr, E. G. (2021). Immunosuppressive role of Benzo [a] pyrene in induction of lung cancer in mice. *Chemico-biological interactions*, 333, 109330. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2020.109330>
43. Tajima, H., Tajiki-Nishino, R., Watanabe, Y., Kurata, K., & Fukuyama, T. (2020). Activation of aryl hydrocarbon receptor by benzo [a] pyrene increases interleukin 33 expression and eosinophil infiltration in a mouse model of allergic airway inflammation. *Journal of Applied Toxicology*, 40(11), 1545-1553. <https://doi.org/10.1002/jat.4017>
44. Zou, H., Duan, J., Xie, Y., Chen, R., Ye, Y., Zhang, A., Yang, P., Yang, G., & Liu, X. (2025). Benzo[a]pyrene exacerbates allergen-induced airway inflammation through NLRP3-dependent dendritic cell activation and pathogenic T helper cell polarization. *Frontiers in Immunology*, 16, 1699886. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2025.1699886>
45. Tzeng, H. P., Yang, T. H., Wu, C. T., Chiu, H. C., Liu, S. H., & Lan, K. C. (2019). Benzo [a] pyrene alters vascular function in rat aortas ex vivo and in vivo. *Vascular Pharmacology*, 121, 106578. <https://doi.org/10.1016/j.vph.2019.106578>
46. Liu, J., He, J., Liao, Z., Chen, X., Ye, Y., Pang, Q., & Fan, R. (2024). Environmental dose of 16 priority-controlled PAHs induce endothelial dysfunction: an in vivo and in vitro study. *Science of the Total Environment*, 919, 170711. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2024.170711>
47. Ye, Y., Jiang, S., Zhang, C., Cheng, Y., Zhong, H., Du, T., Xu, W., Azziz, R., Zhang, H., & Zhao, X. (2020). Environmental pollutant benzo[a]pyrene induces recurrent pregnancy loss through promoting apoptosis and suppressing migration of extravillous trophoblast. *BioMed Research International*, 2020(1), 8983494. <https://doi.org/10.1155/2020/8983494>
48. Jorge, B. C., Reis, A. C. C., Sterde, É. T., da Silva Balin, P., Scarano, W. R., Hisano, H., & Arena, A. C. (2021). Exposure to benzo (a) pyrene from juvenile period to peripubertal impairs male reproductive parameters in adult rats. *Chemosphere*, 263, 128016. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2020.128016>
49. Chen, C., Tang, Y., Jiang, X., Qi, Y., Cheng, S., Qiu, C., Peng, B., & Tu, B. (2012). Early postnatal benzo (a) pyrene exposure in Sprague-Dawley rats causes persistent neurobehavioral impairments that emerge postnatally and continue into adolescence and adulthood. *Toxicological Sciences*, 125(1), 248-261. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfr265>
50. IARC, 2012. Chemical agents and related occupations volume 100 F A review of human carcinogens. Lyon, France IARC. (IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, No. 100F).
51. Mishra, S., Bharagava, R. N., More, N., Yadav, A., Zainith, S., Mani, S., & Chowdhary, P. (2018). Heavy metal contamination: an alarming threat to environment and human health. In *Environmental biotechnology: For sustainable future* (pp. 103-125). Singapore: Springer Singapore.
52. Gabrielli, P., Wegner, A., Sierra-Hernández, M. R., Beaudon, E., Davis, M., Barker, J. D., & Thompson, L. G. (2020). Early atmospheric contamination on the top of the Himalayas since the onset of the European Industrial Revolution. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 117(8), 3967-3973. <https://doi.org/10.1073/pnas.1910485117>
53. Garrett, R. G. (2000). Natural sources of metals to the environment. *Human and ecological risk assessment*, 6(6), 945-963. <https://doi.org/10.1080/10807030091124383>
54. Wu, X., Cobbina, S. J., Mao, G., Xu, H., Zhang, Z., & Yang, L. (2016). A review of toxicity and mechanisms of individual and mixtures of heavy metals in the environment. *Environmental Science and Pollution Research*, 23(9), 8244-8259. <https://doi.org/10.1007/s11356-016-6333-x>

55. Sharma, R. K., & Agrawal, M. (2005). Biological effects of heavy metals: an overview. *Journal of environmental Biology*, 26(2), 301-313.
56. Mansouri, B., Rezaei, A., Sharafi, K., Azadi, N., Pirsahab, M., Rezaei, M., & Nakhaee, S. (2024). Mixture effects of trace element levels on cardiovascular diseases and type 2 diabetes risk in adults using G-computation analysis. *Scientific Reports*, 14(1), 5743. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-56468-6>
57. Newell, M. E., Babbrah, A., Aravindan, A., Rathnam, R., Kiernan, R., Driver, E. M., Bowes, D., A., & Halden, R. U. (2024). Prevalence rates of neurodegenerative diseases versus human exposures to heavy metals across the United States. *Science of The Total Environment*, 928, 172260. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2024.172260>
58. Nucera, S., Serra, M., Caminiti, R., Ruga, S., Passacatini, L. C., Macrì, R., ... & Mollace, V. (2024). Non-essential heavy metal effects in cardiovascular diseases: an overview of systematic reviews. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, 11, 1332339. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2024.1332339>
59. World Health Organization. (2020). 10 chemicals of public health concern, <https://www.who.int/news-room/photo-story/detail/10-chemicals-of-public-health-concern>, приступљено 22.02.2026
60. Bharti, R., & Sharma, R. (2022). Effect of heavy metals: An overview. *Materials Today: Proceedings*, 51, 880-885. <https://doi.org/10.1016/j.matpr.2021.06.278>
61. Javorac, D., Antonijević, B., Anđelković, M., Repić, A., Bulat, P., Djordjevic, A. B., Baralić, K., Đukić-Ćosić, D., Antonić, T., & Bulat, Z. (2021). Oxidative stress, metallomics and blood toxicity after subacute low-level lead exposure in Wistar rats: Benchmark dose analyses. *Environmental Pollution*, 291, 118103. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2021.118103>
62. Đukić-Ćosić, D., Baralić, K., Javorac, D., Bulat, Z., Ćurčić, M., Antonijević, B., Đorđević, V., Repić, A., & Djordjevic, A. B. (2022). Exploring the relationship between blood toxic metal (oid) s and serum insulin levels through benchmark modelling of human data: possible role of arsenic as a metabolic disruptor. *Environmental Research*, 215, 114283. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2022.114283>
63. Genchi, G., Carocci, A., Lauria, G., Sinicropi, M. S., & Catalano, A. (2020). Nickel: Human health and environmental toxicology. *International journal of environmental research and public health*, 17(3), 679. <https://doi.org/10.3390/ijerph17030679>
64. IARC, 2012. Arsenic, metals, fibres, and dusts volume 100 C A review of human carcinogens. Lyon, France IARC. (IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, No. 100C).
65. Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. (2006). Safety evaluation of certain contaminants in food: Prepared by the sixty-fourth meeting of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA). World Health Organization. (WHO Food Additives Series, No. 55).
66. European Food Safety Authority. (2008). Polycyclic aromatic hydrocarbons in food: Scientific opinion of the Panel on Contaminants in the Food Chain (Question No. EFSA-Q-2007-136). *EFSA Journal*, 6(8), 724, 1–114
67. Organisation for Economic Co-operation and Development. (2008). OECD guidelines for the testing of chemicals: Repeated dose 28-day oral toxicity study in rodents (Test No. 407). OECD Publishing.
68. Javorac, D., Baralić, K., Marić, Đ., Mandić-Rajčević, S., Đukić-Ćosić, D., Bulat, Z., & Djordjevic, A. B. (2023). Exploring the endocrine disrupting potential of lead through benchmark modelling—study in humans. *Environmental Pollution*, 316, 120428. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2022.120428>
69. Vukelić, D., Baralić, K., Marić, Đ., Đukić-Ćosić, D., Bulat, Z., Panieri, E., Saso, L., & Djordjevic, A. B. (2024). Hepato-renal toxicity of low dose metal (oid) s mixture in real-life risk simulation in rats: Effects on Nrf2/HO-1 signalling and redox status. *Science of The Total Environment*, 908, 168352. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2023.168352>

4. ЗАКЉУЧАК

На основу анализе приложене документације кандидата, Комисија сматра да кандидат маг. фарм. – мед. биохем. Бојана Петровић испуњава услове да приступи изради докторске дисертације. Комисија је закључила да је предложена тема докторске дисертације научно заснована и актуелна.

Предложено истраживање бави се одређивањем хемијског састава и оксидативног потенцијала PM_{10} честица као и одређивањем главних извора ових загађујућих материја. Ризик од изложености $B(a)P$ и токсичним метал(оид)има као значајним токсичним компонентама честица биће окарактерисан, док *in vivo* испитивање токсичности ове смеше има за циљ да испита механизме токсичности, интеракције и токсичне ефекте услед истовремене изложености овим супстанцама. Циљеви истраживања су у складу са предвиђеном методологијом испитивања, научно су утемељени и адекватно образложени. Кандидат је користио одговарајућу литературу, а структура рада је конципирана у складу са постављеним хипотезама и циљевима. Предложене методе омогућиће остваривање наведених циљева.

Стога, Комисија предлаже Наставно-научном већу Фармацеутског факултета Универзитета у Београду да прихвати извештај Комисије за оцену научне заснованости теме докторске дисертације и предложену пријаву теме докторске дисертације под насловом „Процена ризика и *in vivo* испитивање токсичности смеше бензо(а)пирена и метал(оид)а као токсиколошки значајних компоненти PM_{10} честица” кандидата маг. фарм. – мед. биохем. Бојане Петровић.

Чланови Комисије:

Др сц. Биљана Антонијевић, редовни професор
Универзитет у Београду – Фармацеутски факултет
ужа научна област – Токсикологија
председник Комисије

Др сц. Данијела Ђукић-Ћосић, редовни професор
Универзитет у Београду – Фармацеутски факултет
ужа научна област – Токсикологија

Др сц. Александра Буха Ђорђевић, ванредни професор
Универзитет у Београду – Фармацеутски факултет
ужа научна област – Токсикологија

Др сц. Драгана Вукелић, научни сарадник
BASF Services Europe GmbH, Берлин, Немачка
ужа научна област – Токсикологија

Др сц. Рената Ковачевић, виши научни сарадник
Институт за рударство и металургију Бор
ужа научна област – Инжењерство заштите животне средине

**ИЗЈАВА МЕНТОРА И КАНДИДАТА ДА ИСТРАЖИВАЊЕ ЗА ПОТРЕБЕ
ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ НИЈЕ РАЂЕНО У ЗДРАВСТВЕНОЈ УСТАНОВИ**

Изјављујемо да истраживање за потребе израде докторске дисертације под насловом:
„Процена ризика и *in vivo* испитивање токсичности смеше бензо(а)пирена и метал(оид)а као
токсиколошки значајних компоненти *PM₁₀* честица“

није рађено у здравственој установи.

Потписи ментора:

Проф. др Зорица Булат, редовни професор

Др сц. Маја Јовановић, научни сарадник

Потпис кандидата:

Маг.фарм.-мед.биохем. Бојана Петровић

У Београду, дана 08.04.2026.године



Република Србија
МИНИСТАРСТВО ПОЉОПРИВРЕДЕ,
ШУМАРСТВА И ВОДОПРИВРЕДЕ
-УПРАВА ЗА ВЕТЕРИНУ-
Број: 000532849 2026
Датум: 13.02.2026. године
Београд

УНИВЕРЗИТЕТ У БЕОГРАДУ
ФАРМАЦЕУТСКИ ФАКУЛТЕТ
СЕКРЕТАРИЈАТ

Датум издавања: 13.2.2026.			
Орг. јед.	Број	Психол.	Вредност
01	442/1		

Решавајући по захтеву Фармацеутског факултета, Универзитета у Београду, ул. Војводе Степе 450, Београд за издавање Решења о одобрењу спровођења огледа на животињама, на основу члана 34. Закона о добробити животиња ("Службени гласник РС" бр. 41/09), члана 136. Закона о општем управном поступку ("Службени гласник РС" број 18/2016 и 95/18 - аутентично тумачење и 02/23 - УС), Закључка Владе РС 24 број:119-7514/2025 од 03.07.2025. године, а у вези са чланом 30. став 2. Закона о државној управи ("Службени гласник РС" бр. 79/05, 101/07, 95/10, 99/14, 47/18 и 30/18 др. закони), Државни секретар, Предраг Ројевић, доноси:

РЕШЕЊЕ

УСВАЈА СЕ захтев Фармацеутског факултета, Универзитета у Београду, ул. Војводе Степе 450, Београд и издаје се Решење о одобрењу спровођења огледа на животињама под називом:

"Испитивање токсичности смеше метал(оид)а и бензо(а)пирена на моделу пацова".

Образложење

Фармацеутски факултет, Универзитета у Београду, ул. Војводе Степе 450, Београд, обратио се овом министарству дана 10.02.2026. године, захтевом за издавање Решења о одобрењу спровођења огледа на животињама под називом: "Испитивање токсичности смеше метал(оид)а и бензо(а)пирена на моделу пацова".

Подносилац пријаве је Министарству, уз захтев, доставио документацију прописану Законом о добробити животиња ("Службени гласник РС" бр. 41/09) и Правилником о условима за упис у регистар за огледе на животињама и садржини и начину вођења тог Регистра, програму обуке о добробити огледних животиња обрасцу захтева за одобрење спровођења огледа на животињама, начину неге, поступања и лишавању живота огледних животиња, као и садржини и начину вођења евиденције о држању, репродукцији, промету, односно спровођењу огледа на животињама ("Службени гласник РС", бр. 39/10). Саставни део документације чини и мишљење Етичке комисије.

Приликом решавања по захтеву, на основу увида у приложену документацију, утврђено је да су се стекли услови за доношење решења као у диспозитиву, сходно одредбама члана 136. Закона о општем управном поступку ("Службени гласник РС" број 18/2016 и 95/18-аутентично тумачење).

Закључком Владе РС 24 број: 119-7514/2025 од 03.07.2025. године, државни секретар Предраг Ројевић је одређен да поред својих послова обавља и послове Директора Управе за ветерину.

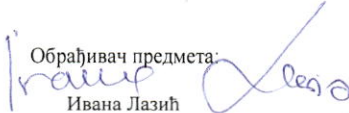
На основу члана 18., тачка 1. ЗОАТ-а, подносилац пријаве је ослобођен плаћања таксе.

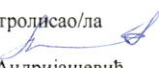
Упутство о правном средству: Ово решење је коначно у управном поступку. Против овог решења се може покренути управни спор подношењем тужбе Управном суду Србије у року од 30 дана од дана пријема решења.



Доставити:

- ① Фармацеутски факултет, Универзитета у Београду, ул. Војводе Степе 450, 11000 Београд
2. Одсек ветеринарске инспекције Београд, Велислава Вуловића 1А/4, 11000 Београд
3. Евиденција
4. Архива

Обрађивач предмета:

Ивана Лазић
Самостални саветник
Одсек за добробит животиња

Контролисао/ла

Маја Андријашевић
Шеф Одсека
Одсек за добробит животиња