

Биолошки факултет
Број захтева:50/149-1
Датум: 15. 7. 2026.

УНИВЕРЗИТЕТ У БЕОГРАДУ
ВЕЋУ НАУЧНИХ ОБЛАСТИ ПРИРОДНИХ НАУКА

ЗАХТЕВ

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

Молимо да, сходно чл. 48 ст. 5 тач. 3) Статута Универзитета у Београду („Гласник Универзитета“ бр. 201/2018, 207/2019, 213/2020, 214/2020, 217/2020, 230/21, 232/22, 233/22 и 236/22), дате сагласност на одлуку о прихватању теме докторске дисертације:

„Утицај хипербаричне терапије на оксидативни стрес, цитокински и хормонски профил и сигналне путеве у лимфоцитима испитаника оболелих од дијабетеса са придруженим васкуларним компликацијама”

НАУЧНА ОБЛАСТ: Биолошке науке.

ПОДАЦИ О КАНДИДАТУ:

1. Име, име једног родитеља и презиме кандидата:

Наташа М. Ђорђевић

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

Универзитет у Београду - Биолошки факултет.

3. Година дипломирања: 2020.

4. Година уписа на докторске студије: 2023/2024.

Универзитет у Београду - Биолошки факултет

5. Назив студијског програма докторских студија: Молекуларна биологија, модул: Анимална и хумана физиологија.

6. Датум подношења пријаве теме докторске дисертације: 1. 6. 2026.

ПОДАЦИ О МЕНТОРУ

А:

Име и презиме ментора: **др Соња Зафировић,**

Звање: виши научни сарадник, Универзитет у Београду - Институт за нукларне науке
Винча - Институт од националног значаја за Републику Србију.

Списак радова који квалификују ментора за вођење докторске дисертације:

1. **Sonja Zafirovic**, Milan Obradovic, Katarina Banjac, Emina Sudar-Milovanovic, Anastasija Pajcin, Jelena Radovanovic and Esma R Isenovic. Insulin-like growth factor 1 (IGF-1)-induced changes in cardiac inducible nitric oxide synthase (iNOS) in obese rats. *Frontiers in Endocrinology - Translational and Clinical Endocrinology*. 2026 Jan 16:16:1716392. doi: 10.3389/fendo.2025.1716392.
2. Katarina Banjac, Milan M. Obradovic, **Sonja Zafirovic**, Esma Isenovic. IGF-1 contributes to cardiovascular protection in obesity by upregulating Na⁺/K⁺-ATPase activity and modulating key signaling pathways in rats on a high-fat diet. *Peptides*, 2025 May 27:190:171418. doi: 10.1016/j.peptides.2025.171418.
3. Milan Obradovic, **Sonja Zafirovic**, Magbubah Essack, Jelena Dimitrov, Lada Zivkovic, Biljana Spremo-Potparevic, Djordje Radak, Vladimir B. Bajic, Esma R Isenovic. Antioxidant enzymes expression in lymphocytes of patients undergoing carotid endarterectomy. *Medical Hypotheses*. 2020;134:109419.
4. **Zafirovic S**, Sudar-Milovanovic E, Obradovic M, Djordjevic J, Jasnic N, Borovic ML, Isenovic ER. Involvement of PI3K, Akt, and RhoA in oestradiol regulation of cardiac iNOS expression. *Current Vascular Pharmacology* 2018 Feb 12. doi: 10.2174/1570161116666180212142414.
5. **Sonja Zafirovic**, Milan Obradovic, Emina Sudar Milovanovic, Aleksandra Jovanovic, Julijana Stanimirovic, Alan J. Stewart, Samantha J. Pitt, Esma R. Isenovic. 17 β -Estradiol protects against the effects of a high fat diet on cardiac glucose, lipid and nitric oxide metabolism in rats. *Molecular and Cellular Endocrinology* 2017 May 5; 446:12-20.

Б:

Име и презиме ментора: **др Тамара Дакић,**

Звање: доцент, Универзитет у Београду - Биолошки факултет.

Списак радова који квалификују ментора за вођење докторске дисертације:

1. Tanja Jevdjovic, Predrag Vujovic, Andjela Milicevic, Iva Lakic, Samir Muhovic, Aida Topic, Amina Valjevac, **Tamara Dakic** (2026) Sex Differences in Body Weight

Regulation and Hepatic Insulin Signaling Following Bariatric Surgery and Postoperative Diet in Obese Rats. *Obesity Surgery*. Feb;36(2):710-722. doi: 10.1007/s11695-025-08471-7.

2. Aleksandra Ruzicic, **Tamara Dakic**, Tijana Srdic, Iva Lakic, Sanja Stankovic, Milos Mojovic, Djura Nakarada, Damir Kracun, Jelena Djordjevic (2025). Long-Term Intake of Oleic Acid-Rich Palm Oil Induces Obesity Without Impairing Hypothalamic Insulin Sensitivity and Redox Activity in Male Wistar Rats. *BioFactors*, 51(4), e70036. doi: 10.1002/biof.70036
3. Smilja Todorovic, Valentina Simeunovic, Milica Prvulovic, **Tamara Dakic**, Tanja Jevdjovic, Srdjan Sokanovic, Selma Kanazir, Aleksandra Mladenovic (2023) Dietary restriction alters insulin signaling pathway in the brain. *BioFactors*. doi: 10.1002/biof.2018.
4. **Tamara Dakic**, Tanja Jevdjovic, Jelena Djordjevic, Predrag Vujovic. (2020) Short-term fasting differentially regulates PI3K/AkT/mTOR and ERK Signaling in the rat hypothalamus. *Mechanisms of Ageing and Development*: (192):111358. doi: 10.1016/j.mad.2020.111358.
5. **Tamara Dakic**, Tanja Jevdjovic, Mina Peric, Ivana Bjelobaba, Milica Markelic, Bojana Milutinovic, Iva Lakic, Nebojsa Jasnica, Jelena Djordjevic and Predrag Vujovic (2017) Short-term fasting promotes insulin expression in rat hypothalamus. *European Journal of Neuroscience* 46 (1): 1730-1737. doi: 10.1111/ejn.13607

Обавештамо вас да је Наставно-научно веће Универзитета у Београду-Биолошког факултета, на седници одржаној 15. 7. 2026. год. 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 Биолошког факултета

Проф. др Љубиша Станисављевић

Прилог:

1. Предлог теме докторске дисертације са образложењем.
2. Акт надлежног тела факултета о подобности теме за израду докторске дисертације.
3. Електронска верзија
4. Потврда Етичке комисије



УНИВЕРЗИТЕТ У БЕОГРАДУ
БИОЛОШКИ ФАКУЛТЕТ

Студентски трг 16
11000 БЕОГРАД
Република СРБИЈА
Тел: +381 11 2186 635
Факс: +381 11 2638 500
Е-пошта: dekanat@bio.bg.ac.rs

50/149 - 15. 7. 2026.

На основу члана 96. Закона о високом образовању, члана 62. став 1. тачка 12. Статута Универзитета у Београду-Биолошког факултета и члана 29. Правилника о докторским студијама на Универзитету у Београду-Биолошком факултету, бр: 15/276 од 7. 9. 2018; 15/122 од 14. 6. 2019.; 15/132 од 11. 9. 2020. године, Наставно-научно веће Факултета, на IX редовној седници одржаној 15. 7. 2026. године, донело је

О Д Л У К У

о прихватању теме докторске дисертације и одређивању ментора

На основу Извештаја Комисије за оцену научне заснованости теме докторске дисертације прихвата се тема докторске дисертације и одређује ментор кандидату:

Наташи М. Ђорђевић, мастер биолог, студијског програма докторских студија: Молекуларна биологија, модул: Анимална и хумана физиологија, под називом:

„Утицај хипербаричне терапије на оксидативни стрес, цитокински и хормонски профил и сигналне путеве у лимфоцитима испитаника оболелих од дијабетеса са придруженим васкуларним компликацијама”

За ментора се одређује:

1. др Соња Зафировић, виши научни сарадник, Универзитет у Београду - Институт за нуклеарне науке Винча - Институт од националног значаја за Републику Србију,
2. др Тамара Дакић, доцент, Универзитет у Београду - Биолошки факултет.

Декан Биолошког факултета

Проф. др Љубиша Станисављевић

Доставити:

- Универзитету у Београду,
- докторанту,
- ментору;
- Стручној служби Факултета

НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ БИОЛОШКОГ ФАКУЛТЕТА УНИВЕРЗИТЕТА У БЕОГРАДУ

На VIII редовној седници Наставно-научног већа Биолошког факултета Универзитета у Београду одржаној 15. 6. 2026. године, одређени смо у Комисију за оцену испуњености услова и научне заснованости предложене теме за израду докторске дисертације **Наташе М. Ђорђевић**, под насловом: „Утицај хипербаричне оксигенотерапије на оксидативни стрес, цитокински и хормонски профил и сигналне путеве у лимфоцитима испитаника оболелих од дијабетеса са придруженим васкуларним компликацијама”.

На основу поднете документације и увида у досадашњи рад **Наташе М. Ђорђевић**, Комисија подноси Наставно-научном већу Биолошког факултета Универзитета у Београду следећи:

ИЗВЕШТАЈ

А. Биографија:

Општи подаци:

Име, средње слово и презиме: Наташа (Момчило) Ђорђевић

Датум и место рођења: 4. 2. 1995, Београд, Србија

Образовање:

2023 – данас Докторске академске студије: студијски програм Молекуларна биологија, модул Физиологија, Универзитет у Београду – Биолошки факултет;

2020 – 2021 – Мастер академске студије: студијски програм Биологија, модул Експериментална физиологија животиња и човека, Универзитет у Београду – Биолошки факултет;

2015 – 2020 – Основне академске студије: студијски програм Биологија, Универзитет у Београд - Биолошки факултет;

Запослење:

2024 – данас Истраживач приправник – Институт за нуклеарне науке „Винча“
Лабораторија за радиобиологију и молекуларну генетику

Курсеви:

- 1) Едукативна радионица “WESTERN BLOTTING AKADEMIJA BIO-RAD” у организацији Labena d.o.o, која се одржавала путем видео конференције 19.-23. априла 2024. године
- 2) ELISA радионица у организацији Српског друштва за молекуларну биологију, која се одржала 17. маја 2024. године.

Пројекти:

2024 – данас Ангажована на истраживачкој теми дефинисаној планом и програмом Института за 2024. годину, под називом „Хормонска регулација експресије и активности азот оксид синтазе и натријум-калијумове пумпе у експерименталним моделима инсулинске резистенције, дијабетеса и кардиоваскуларних поремећаја под руководством проф. др Есме Р. Исеновић (број уговора с Министарством просвете, науке и технолошког развоја Републике Србије 451-03-33/2026-03/ 200017).

Чланство у научним друштвима:

Страни језици: енглески језик

Посебне активности и награде:**Б) Библиографија:**

Б1. Радови у часописима међународног значаја

Б2. Радови у часописима домаћег значаја

1. Đorđević N, Zafirović S, Radovanović J, Stanimirović J, Ninković N, Gluvić Z, Klisić A, Isenović ER (2026). Analiza glikolipidnog i inflamatornog statusa kod pacijenata sa dijabetesom tipa 2 na terapiji metforminom / Glycolipid and inflammatory status analysisin metformin-treated type 2 diabetics. Taurunum Medical Journal, 40 (1): 28-47.

Б3. Конгресна саопштења на скуповима међународног значаја штампана у целисти

Б4. Конгресна саопштења на скуповима међународног значаја штампана у изводу

Б5. Конгресна саопштења на скуповима домаћег значаја

Саопштење са скупа националног значаја штампано у изводу

1. Vasilije Živaljević, Nikola Ninković, Nataša Đorđević, Sonja Zafirović, Zoran Gluvić, Aleksandra Klisić and Esma R. Isenović (2024). Analiza parametara inflamatornog i glikolipidnog statusa kod pacijenata sa dijabetesom tipa 2 na terapiji metforminom: Pilot studija.

4. Regionalni simpozijum mladih endokrinologa. 12-14 April 2024, Beograd.

В. Тема докторске дисертације:

Измењени наслов дисертације:

„Утицај хипербаричне терапије на оксидативни стрес, цитокински и хормонска профил и сигналне путеве у лимфоцитима испитаника оболелих од дијабетеса придруженим васкуларним компликацијама”

Полазне основе:

Дијабетес мелитус (ДМ) представља једну од најчешћих хроничних болести са растућом заступљеношћу на светском нивоу. Карактерише је хронична хипергликемија, која може настати као последица резистенције на инсулин и дисфункције бета-ћелија панкреаса [1]. У зависности од патофизиолошког механизма настанка, ДМ се најчешће дели на тип 1 (ДМТ1) и тип 2 (ДМТ2). Деструкција β -ћелија панкреаса доводи до настанка ДМТ1, што за последицу има потпуни недостатак секреције инсулина [1], док ДМТ2 настаје комбинацијом резистенције на инсулин и прогресивног смањења секреције инсулина, што доводи до настанка хроничне хипергликемије [1]. Међу кључним променама изазваним хроничном хипергликемијом издвајају се кардиоваскуларне компликације, укључујући микроваскуларна и макроваскуларна оштећења крвних судова [2]. Периферна артеријска болест представља честу макроваскуларну компликацију, код особа оболелих од ДМ, насталу као последица хроничне хипергликемије, која доводи до убрзаног сужавања артерија у доњим екстремитетима и развоја атеросклерозе [3].

Оксидативни стрес представља важан чиниоц у настанку васкуларних компликација услед хипергликемије. Прекомерна продукција реактивних врста кисеоника (ROS, енгл. *reactive oxygen species*) и азота, праћена смањеним антиоксидативним одговором, доводи до оштећења липида, протеина и нуклеинских киселина. Поред тога што остварују директне штетне ефекте, слободни радикали могу индиректно оштетити ћелије активирањем различитих унутарћелијских сигналних путева осетљивих на оксидативни стрес [4]. Ови процеси доводе до ендотелне дисфункције и инфламације, што за последицу има настанак васкуларних компликација и хипоксије ткива [5]. Оксидативни стрес додатно доприноси исхемији ткива и инхибицији ангиогенезе, чиме значајно доприноси развоју хроничних дијабетичних улкуса, успоравајући процесе зарастања и повећавајући ризик од компликација као што је гангрена [6].

Данас се ДМ сматра хроничним стањем које је праћено инфламацијом ниског степена. Повишена концентрација проинфламаторних цитокина доприноси настанку резистенције на инсулин и ендотелне дисфункције, док са друге стране повећана производња антиинфламаторних цитокина помаже у одржавању равнотеже и очувању васкуларне функције [7]. Поремећаји у синтези про- и антиинфламаторних цитокина доводе се у везу и са настанком и прогресијом васкуларних компликација код особа са ДМ [7]. Такође, хронична инфламација је повезана и са повећаним оксидативним стресом,

хормонским и метаболичким променама [7]. Код ДМ, осим поремећаја у синтези и деловању инсулина, значајну улогу имају и промене у концентрацији хормона, адипокина, посебно адипонектина и лептина [8, 9]. Смањена концентрација адипонектина доводи до смањене осетљивости ткива на инсулин, појачане инфламације и ендотелне дисфункције [8], као и до повећања оксидативног стреса, смањења ангиогенезе и споријег зарастања рана [8]. Лептин има значајну улогу у имунском одговору и инфламацији [9]. Повишене вредности лептина, као последица резистенције на инсулин, доводе до настанка резистенције на лептин као и повећане производње проинфламаторних цитокина [9]. Измењена синтеза хормона, оксидативни стрес и дисбаланс цитокина су међусобно повезани и имају важну улогу у настанку кардиометаболичких промена, које додатно доприносе оштећењу ткива и крвних судова [7-9].

Хипербарична оксигенотерапија (ХБОТ) је терапијска процедура која подразумева излагање организма 100% кисеонику при притиску већем од једне атмосфере. Ова процедура се успешно користи за лечење бројних стања, укључујући тровање угљен-моноксидом, исхемије, инфекције и дијабетичних улкуса. ХБОТ може убрзати зарастање рана на стопалу код пацијената са ДМ, бољом оксигенацијом оштећених ткива, ублажавањем упале и сузбијањем раста анаеробних бактерија [10].

Резултати у оквиру ове докторске дисертације допринеће бољем разумевању молекуларних механизма којима ХБОТ остварује своје ефекте на васкуларне компликације изазване ДМ.

Предмет докторске дисертације

Предмет предложене докторске дисертације обухвата изучавање ефеката ХБОТ на оксидативни стрес, цитокински и хормонски профил, као и на унутарћелијске сигналне путеве у лимфоцитима код испитаника оболелих од ДМ са придруженим васкуларним компликацијама. Посебан фокус истраживања усмерен је на испитивање повезаности серумских биомаркера и унутарћелијских сигналних путева, као и повезаност промена на молекулском нивоу са клиничким параметрима болести, ради бољег разумевања патофизиолошких механизма код испитаника са ДМ и процене терапијског ефекта ХБОТ. Истраживање је планирано као студија са поновљеним мерењима, што омогућава праћење директних ефеката ХБОТ на биомаркере оксидативног стреса, инфламације, и цитокинског одговора, хормонски статус, и сигналне путеве пре и после терапије, чиме се обезбеђује поузданија процена терапијског ефекта са посебним освртом на индивидуалне варијације.

Научни циљ истраживања

Циљеви предложене докторске дисертације су:

- изучавање ефеката ХБОТ на маркере оксидативног оштећења (MDA, 8-OHdG) и

параметре антиоксидативне заштите (GPx, GSH/GSSG) у серуму или плазми код испитаника оболелих од ДМ са васкуларним компликацијама.

- изучавање ефеката ХБОТ на цитокински профил (IL-6, TNF- α) и маркер системске инфламације (CRP) у серуму или плазми код испитаника оболелих од ДМ са васкуларним компликацијама.
- изучавање ефеката ХБОТ на метаболички и ендокрини статус (липидни профил, гликемија, HbA1c, инсулин, лептин) код испитаника оболелих од ДМ са васкуларним компликацијама.
- изучавање ефеката ХБОТ на маркере ендотелне функције (VCAM-1, ICAM-1), ангиогенезе (VEGF) у серуму и плазми и зарастање рана (Wagner класификација) код испитаника оболелих од ДМ са васкуларним компликацијама.
- изучавање ефеката ХБОТ на количине протеина (SOD1, SOD2, CAT, Nrf2, NF κ B-p50, NF κ B-p65) и релативну експресију гена (*HMOX1*) укључених у инфламаторни и антиоксидативни одговор у лимфоцитима код испитаника оболелих од ДМ са васкуларним компликацијама.

Хипотеза предложених истраживања јесте да ХБОТ код пацијената са ДМ и придруженим васкуларним компликацијама доводи повећања инсулинске осетљивости, смањења оксидативног стреса побољшањем антиоксидативног капацитета, смањења инфламаторног одговора, нормализације ендотелне функције и концентрације хормона и метаболичких параметара, што заједно доприноси побољшању васкуларне функције и унапређења процеса зарастања ткива. Претпоставља се да су ови ефекти посредовани активацијом и модулацијом различитих унутарћелијских сигналних путева укључених у регулацију редокс хомеостазе, инфламације и ангиогенезе.

С обзиром да оксидативни стрес и хронична инфламација изазвани хипергликемијом додатно инхибирају сигналне путеве инсулина и доводе до измењеног метаболизма у адипозном ткиву, укључујући и смањење секреције адипонектина и повећање лептина, претпоставља се да ће ХБОТ ублажити ове промене код испитаника оболелих од ДМ. Осим тога, очекује се да примена ХБОТ повећа активност антиоксидативних ензима, као што су глутатион-пероксидаза (GPx, енгл. *Glutathione peroxidase*), супероксид-дисмутаза (SOD, енгл. *Superoxide dismutase*), каталаза (CAT, енгл. *Catalase*), као и да побољша однос редуковане и оксидоване форме глутатиона (GSH/GSSG, енгл. *reduced glutathione / oxidized glutathione ratio*). Такође, очекује се да ХБОТ смањи липидну пероксидацију, оксидацију протеина, као и оксидативно оштећење ДНК, што би заједно са променама у концентрацији азот-моноксида могло допринети спречавању настанка ендотелне дисфункције.

Претпоставља се да ХБОТ преко стимулације транскрипционог фактора, Nrf2 (енгл. *nuclear factor erythroid 2-related factor 2*) - зависних антиоксидативних механизма утиче на повећану експресију цитопротективних хем-оксигеназе 1 (HO-1, енгл. *Heme oxygenase-1*) и антиоксидативних ензима (GPx, SOD, CAT), као и GSH/GSSG односа. Истовремено,

претпоставља се да ХБОТ смањењем оштећења липида, протеина и ДНК, може позитивно да делује на васкуларне компликације периферних крвних судова код испитаника оболелих од ДМ.

Осим тога, претпоставља се да примена ХБОТ доводи до супресије сигналног пута зависног од нуклеарног фактора капа Б (NF-κB, енгл. *nuclear factor kappa B*) и тиме смањења формирања проинфламаторних цитокина, фактор некрозе тумора алфа (TNF-α, енгл. *Tumor Necrosis Factor alpha*), интерлеукина 6 (IL-6, енгл. *Interleukin-6*) и маркера системске инфламације, који могу да утичу на смањење експресије адхезионих молекула као што су адхезиони молекул васкуларних ћелија 1 (VCAM-1, енгл. *Vascular Cell Adhesion Molecule-1*) и међућелијски адхезиони молекул 1 (ICAM-1, енгл. *Intercellular Adhesion Molecule-1*) чиме се побољшава ендотелна функција. Такође, очекује се и да ХБОТ побољша ангиогенезу тако што утиче на експресију фактора раста васкуларног ендотела (VEGF, енгл. *Vascular Endothelial Growth Factor*) и тиме позитивно делује на васкуларне компликације периферних крвних судова код испитаника оболелих од ДМ.

Имајући у виду важну улогу коју имају оксидативни стрес и инфламација у настанку метаболичких поремећаја код особа са ДМ, резултати ове докторске дисертације свакако ће допринети бољем разумевању молекулских механизма којима ХБОТ доприноси у лечењу ДМ и њеног потенцијала у превенцији васкуларних компликација са нагласком на индивидуалне варијације код испитаника.

Материјал и методе који се користе

У оквиру предложене докторске дисертације, истраживања ће бити спроведена на 50 испитаника са дијагнозом ДМ, који имају васкуларне компликације, и који ће бити изложени ХБОТ у трајању од 1 сата дневно током 4 недеље (укупно 20 третмана).

Свим испитаницима ће, пре почетка ХБОТ и након завршених 20 третмана, бити узоркована периферна венска крв ради изолације серума, плазме и лимфоцита, који ће се користити за даље хематолошке, биохемијске и имунохемијске анализе, као и анализу гена и протеина од интереса. У оквиру предложене докторске дисертације користиће се лимфоцити, јер представљају лако доступне ћелије које се изолују из периферне крви и које се често користе за праћење промена код пацијената са ДМ. За испитивање ефеката ХБОТ користиће се узорци крви испитаника са ДМ након завршених 20 третмана ХБОТ, док ће се узорци крви испитаника са ДМ пре третмана ХБОТ користити као контрола.

а) Одређивање хематолошких и биохемијских параметара у серуму или плазми:

- комплетна крвна слика са леукоцитарном формулом - у аутоматском анализатору.
- концентрација глукозе - у аутоматском анализатору.
- концентрација гликозилованог хемоглобина (HbA1c) - имунотурбидиметријском методом.

б) Одређивање липидног профила у серуму или плазми:

- концентрација слободних масних киселина - модификованом колориметријском методом по Дункомбеу (Duncombe, 1964).
- концентрација фосфолипида - колориметријском методом по Стјуарту (Stewart, 1980).
- концентрација укупног холестерола и липопротеина велике густине (HDL, енгл. *High-Density Lipoprotein*) у аутоматском анализатору, док ће се концентрација липопротеина мале густине (LDL, енгл. *Low-Density Lipoprotein*) одређивати помоћу Фридвалдове формуле.
- концентрација триглицерида (Tg, енгл. *Triglycerides*) - у аутоматском анализатору.

в) Одређивање маркера системске инфламације у серуму или плазми, одређивање се мерењем концентрације:

- Ц-реактивног протеина (CRP, енгл. *C-reactive protein*) - имунотурбидиметријском методом у аутоматском анализатору.
- цитокина (IL-10, IL-6, TNF- α) - методом ензимски имуносорбетни тест (ELISA, енгл. *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*)

г) Одређивање биомаркера оксидативног стреса и редокс статуса у серуму/плазми/лимфоцитима мериће се применом стандардних биохемијских и имунолошких метода:

- глутатион-пероксидаза (GPx) - спектрофотометријски,
- однос редуковане и оксидоване форме глутатиона (GSH/GSSG) - спектрофотометријски,
- малон-диалдехид (MDA, енгл. *Malondialdehyde*) - спектрофотометријски,
- 8-хидрокси-2'-деоксигванозин (8-OHdG, енгл. *8-hydroxy-2'-deoxyguanosine*) - методом ELISA
- карбониловање протеина (PCC, енгл. *Protein carbonyl content*) - колориметријском методом
- азот-моноксид (NO, енгл. *Nitric Oxide*) – индиректно, одређивањем концентрације нитрита и нитрата.

д) Одређивање концентрације биомаркера ендотелне функције и ангиогенезе у серуму или плазми мериће се применом стандардних имунохемијских метода:

- адхезиони молекул васкуларних ћелија 1 (VCAM-1),
- међућелијски адхезиони молекул 1 (ICAM-1),
- фактор раста васкуларног ендотела (VEGF).

ђ) Процена ендокрино-метаболичког статуса вршиће се мерењем концентрације хормона у серуму или плазми применом стандардних имунохемијских метода,:

- инсулина,
- адипонектина,
- лептина.

е) Метода денатуришуће полиакриламидне електрофорезе (SDS) и имунохемијска метода (Western blot) користиће се за одређивање:

- количине протеина SOD1, SOD2, CAT, GPx, Nrf2, HO-1, NFκB-p50, и NFκB-p65 у лизату лимфоцита.
- количине укупног актина у лизату лимфоцита (контрола наливања).

ж) Метода реверзне транскрипције и квантитативне реакције ланчаног умножавања у реалном времену (qRT-PCR енгл. *quantitative Real-Time Polymerase Chain Reaction*) користиће се за:

- анализу експресије гена транскрипционих фактора, *NF-κB* и *HMOX1*, укључених у инфламаторни и антиоксидативни одговор,
- анализу експресије гена за актин (контролни ген).

з) Присуство запаљенских процеса и улкуса на екстремитетима биће процењивано применом Wagner-ове класификације:

0-преулцеративна лезија без отворене ране;

1-површинска улцерација;

2-улцерација која допире до тетиве, капсуле или кости;

3-стадијум 2+ апсцес, остеомијелитис или артритис;

4-локална гангрена;

5-гангрена стопала

и) Добијени резултати биће обрађени одговарајућим статистичким тестовима и анализама у складу са примењеним методама. Минималан услов за постојање статистичке значајности свих тестова биће дефинисан „p“ вредношћу (нивоом значајности) мањом или једнаком 0,05 ($p \leq 0,05$).

Научни допринос:

Реализацијом циљева истраживања ове докторске дисертације очекује се стицање нових сазнања о молекулским механизмима деловања ХБОТ код пацијената са ДМ и васкуларним компликацијама. Очекује се да ће добијени резултати указати на смањење концентрације маркера оксидативног оштећења уз истовремено побољшање антиоксидативног капацитета, што ће се манифестовати повећањем активности ензима SOD1, SOD2 и CAT, као и померањем редокс равнотеже у корист антиоксидативне заштите, што ће бити праћено активацијом Nrf2-зависних сигналних путева и повећаном експресијом *HMOX1* гена у лимфоцитима. Такође, очекује се да ће ХБОТ довести до смањења системског инфламаторног одговора, што би требало да буде праћено смањењем концентрација проинфламаторних цитокина (IL-6, TNF-α) и маркера системске инфламације (CRP), као и инхибицијом NF-κB сигналног пута, који регулише експресију проинфламаторних цитокина. Очекује се побољшање метаболичког и ендокриног статуса, што би се огледало у бољој регулацији гликемије и липидног профила, смањењу

концентрације HbA1c, побољшању инсулинске осетљивости, као и повећању концентрације адипонектина и смањењу концентрације лептина. У погледу ендотелне функције и ангиогенезе, очекује се да ће ХБОТ довести до смањења концентрације адхезионих молекула (VCAM-1, ICAM-1), као биомаркера ендотелне дисфункције, и повећања експресије ангиогенског фактора VEGF, што би указивало на побољшање ендотелне функције и процеса ангиогенезе. Ови ефекти би требало да се одразе и на клиничко побољшање зарастања рана, процењено путем Wagner класификације.

Узимајући у обзир све наведено, очекује се да ће ХБОТ регулацијом оксидативног стреса, инфламације, метаболичких поремећаја и ендотелне дисфункције допринети побољшању васкуларног статуса и убрзаном зарастању хроничних рана код пацијената са ДМ.

Упркос бројним истраживањима о примени ХБОТ у клиничкој пракси, молекулски механизми деловања ХБОТ су недовољно истражени. Иако постоје подаци о примени ХБОТ код пацијената са ДМ, ефекти ХБОТ на оксидативни стрес, цитокински и хормонски профил, као и на сигналне путеве у лимфоцитима код испитаника са васкуларним компликацијама и даље нису у потпуности разјашњени. Досадашња истраживања углавном су се фокусирали на одвојену анализу серумских биомаркера и унутарћелијских сигналних путева, док су комбиновани приступи који повезују концентрације серумских биомаркера са клиничким исходима и васкуларним компликацијама и даље ограничени.

Научни допринос ове докторске дисертације огледаће се у процени и бољем разумевању молекулских механизма којима ХБОТ остварује своје ефекте на васкуларне компликације изазване ДМ. Поред значаја за фундаментална истраживања, добијени резултати могу представљати полазну основу за клиничка истраживања, идентификацију нових биомаркера који могу служити за праћење терапијског одговора ХБОТ и допринети развоју помоћних терапијских метода у циљу превенције настанка васкуларних компликација код особа са ДМ.

Најважнији литературни подаци који подржавају тему (до 10 референци)

1. 2. *Diagnosis and Classification of Diabetes: Standards of Care in Diabetes-2025*. Diabetes Care, 2025. **48**(1 Suppl 1): p. S27-s49
2. Islam, K., et al., *Diabetes Mellitus and Associated Vascular Disease: Pathogenesis, Complications, and Evolving Treatments*. Adv Ther, 2025. **42**(6): p. 2659-2678.
3. Thiruvoipati, T., C.E. Kielhorn, and E.J. Armstrong, *Peripheral artery disease in patients with diabetes: Epidemiology, mechanisms, and outcomes*. World J Diabetes, 2015. **6**(7): p. 961-9.
4. Evans, J.L., et al., *Are oxidative stress-activated signaling pathways mediators of insulin resistance and beta-cell dysfunction?* Diabetes, 2003. **52**(1): p. 1-8.
5. Lima, J., N.C.S. Moreira, and E.T. Sakamoto-Hojo, *Mechanisms underlying the pathophysiology of type 2 diabetes: From risk factors to oxidative stress, metabolic*

dysfunction, and hyperglycemia. Mutat Res Genet Toxicol Environ Mutagen, 2022. **874-875**: p. 503437.

6. Xu, H., et al., *Oxidative stress in vascular surgical diseases: mechanisms, impacts and therapeutic perspectives*. Frontiers in Pharmacology, 2025. **Volume 16 - 2025**.
7. Tsalamandris, S., et al., *The Role of Inflammation in Diabetes: Current Concepts and Future Perspectives*. Eur Cardiol, 2019. **14**(1): p. 50-59.
8. Achari, A.E. and S.K. Jain, *Adiponectin, a Therapeutic Target for Obesity, Diabetes, and Endothelial Dysfunction*. Int J Mol Sci, 2017. **18**(6).
9. Vilariño-García, T., et al., *Role of Leptin in Obesity, Cardiovascular Disease, and Type 2 Diabetes*. Int J Mol Sci, 2024. **25**(4).
10. Heyboer, M., 3rd, et al., *Hyperbaric Oxygen Therapy: Side Effects Defined and Quantified*. Adv Wound Care (New Rochelle), 2017. **6**(6): p. 210-224

Г. Закључак и предлог:

На основу анализе пријаве теме докторске дисертације, одговарајућих литературних података који подржавају тему, као и приложене пратеће документације, Комисија закључује да су предмет и циљеви истраживања предложене докторске дисертације Наташе Ђорђевић актуелни, научно засновани, као и да је предвиђена методологија адекватна и да ће омогућити испуњавање постављених циљева научног истраживања. У оквиру предложене докторске дисертације испитиваће се ефекти ХБОТ на маркере оксидативног оштећења и параметре антиоксидативне заштите, количине протеина и релативну експресију гена укључених у инфламаторни и антиоксидативни одговор, као и утицај на метаболички и ендокрини статус испитаника. Поред тога, испитиваће се и маркери ендотелне функције и ангиогенезе, са циљем сагледавања ефеката ХБОТ на васкуларну функцију и процесе зарастања рана код испитаника оболелих од ДМ са васкуларним компликацијама.

Комисија закључује да је образложена тема докторске дисертације Наташе Ђорђевић у потпуности научно оправдана и да кандидаткиња задовољава све услове за реализацију предложеног истраживања. Комисија предлаже Научно-наставном већу Биолошког факултета, Универзитета у Београду, да прихвати образложену тему и одобри **Наташи Ђорђевић** израду докторске дисертације, под измењеним насловом **„Утицај хипербаричне терапије на оксидативни стрес, цитокински и хормонски профил и сигналне путеве у лимфоцитима испитаника оболелих од дијабетеса са придруженим васкуларним компликацијама“**. За менторе докторске дисертације предлажу се др Соња Зафировић, виши научни сарадник Института за нуклеарне науке „Винча“, Института од националног значаја за Републику Србију, Универзитета у Београду и др Тамара Дакић, доцент Биолошког факултета Универзитета у Београду.

Београд, 23. 6. 2026.

Комисија:

др Соња Зафировић, виши научни сарадник,
Универзитет у Београду – Институт за нуклеарне науке „Винча“
Институт од националног значаја за Републику Србију

др Тамара Дакић, доцент,
Универзитет у Београду – Биолошки факултет

др Милан Обрадовић, научни саветник,
Универзитет у Београду – Институт за нуклеарне науке „Винча“
Институт од националног значаја за Републику Србију

На основу чланова 8. и 16. Пословника о раду Етичке комисије Института за нуклеарне науке „Винча“, Етичка комисија за рад са хуманим материјалом Института за нуклеарне науке „Винча“ - Института од националног значаја за Републику Србију – Универзитета у Београду, ул. Мике Петровића Аласа бр. 12-14, Београд – Винча, је на својој XXX редовној седници одржаној електронским путем донео следеће

ПОЗИТИВНО МИШЉЕЊЕ И ЕТИЧКУ САГЛАСНОСТ

- I. Даје се ЕТИЧКА САГЛАСНОСТ за спровођење истраживања у оквиру израде докторске дисертације Наташе Ђорђевић, истраживача приправника ИНН „Винча“ којом непосредно руководи др Соња Зафировић, виши научни сарадник, под називом „Утицај хипербаричне оксигенотерапије на оксидативни стрес, цитокински и хормонски профил и сигналне путеве у лимфоцитима испитаника оболелих од дијабетеса са придруженим васкуларним компликацијама“, за шта ће се користити узорци испитаника из Клиничко-болничког центра (КБЦ) Земун у Београду, као део студије колаборационог типа између Института за нуклеарне науке Винча, Института од националног значаја за Републику Србију, Универзитета у Београду-Лабораторије за радиобиологију и молекуларну генетику и Службе за ендокринологију и Службе за баромедицину КБЦ Земун.
- II. У циљу заштите података о личности истраживачи из КБЦ Земун су обезбедили систем кодирања узорака који гарантује да се индивидуални налази не могу повезати са учесницима у студији. Од испитаника укључених у истраживање ће бити узети узорци крви за изолацију лимфоцита и анализу праћених биохемијских и молекуларно биолошких параметара.
- III. Ово Мишљење се може примењивати од дана доношења.

Образложење

Поступајући по поднетој Молби, а након што је исту размотрила, Етичка комисија за рад са хуманим материјалом Института „Винча“, дала је етичку сагласност за спровођење истраживања у оквиру израде докторске дисертације којом непосредно руководи др Соња Зафировић, виши научни сарадник, под називом „Утицај хипербаричне оксигенотерапије на оксидативни стрес, цитокински и хормонски профил и сигналне путеве у лимфоцитима испитаника оболелих од дијабетеса са придруженим васкуларним компликацијама“, за шта ће се користити узорци испитаника из Клиничко-болничког центра (КБЦ) Земун у Београду, као део студије колаборационог типа између Института за нуклеарне науке Винча, Института од националног значаја за Републику Србију, Универзитета у Београду-Лабораторије за радиобиологију и молекуларну генетику и Службе за ендокринологију и Службе за баромедицину КБЦ Земун.

ИУ циљу заштите података о личности истраживачи из КБЦ Земун су обезбедили систем кодирања узорака који гарантује да се индивидуални налази не могу повезати са учесницима у студији. Од испитаника укључених у истраживање ће бити узети узорци крви за изолацију лимфоцита и анализу праћених биохемијских и молекуларно биолошких параметара.

Узимајући у обзир напред наведено, донето је мишљење као у диспозитиву.

ПРЕДСЕДНИК ЕТИЧКЕ КОМИСИЈЕ

др Јелена Филиповић Тричковић, виши научни сарадник

Доставити:

1. Архиви
2. подносиоцу захтева