

ОБРАЗАЦ 6

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА
У КРАГУЈЕВЦУ

ПРИМЉЕНО: 31. 07. 2026	
Срт. јед.	Прилог
05	8947

**НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ
ФАКУЛТЕТА МЕДИЦИНСКИХ НАУКА У КРАГУЈЕВЦУ**

и

**ВЕЋУ ЗА МЕДИЦИНСКЕ НАУКЕ
УНИВЕРЗИТЕТА У КРАГУЈЕВЦУ**

На седници Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу одржаној 13.7.2026. године (број одлуке: IV-03-412/15) одређени смо за чланове Комисије за оцену и одбрану докторске дисертације под насловом: „Утицај дуванског дима конвенционалних цигарета и аеросола електронских уређаја за испоруку никотина на регенеративни потенцијал мезенхималних матичних ћелија и инфламацију у хроничним инфламацијским болестима”, кандидата Николине Кастратовић, студента докторских академских студија Факултета медицинских наука, за коју је именован ментор Владислав Воларевић, редовни професор.

На основу података којима располажемо достављамо следећи:

ИЗВЕШТАЈ

О ОЦЕНИ УРАЂЕНЕ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

1. Подаци о докторској дисертацији
1.1. Наслов докторске дисертације:
Утицај дуванског дима конвенционалних цигарета и аеросола електронских уређаја за испоруку никотина на регенеративни потенцијал мезенхималних матичних ћелија и инфламацију у хроничним инфламацијским болестима
1.2. Опис докторске дисертације (навести кратак садржај са назнаком броја страница, поглавља, слика, шема, графикона, једначина и референци) (до 500 карактера):
Докторска дисертација кандидата Николине Кастратовић је написана на 167 страна и садржи 17 слика, 55 фигура, 4 табела и 277 библиографских јединица. Садржи следећа поглавља: Увод, Циљ докторске дисертације, Материјал и методе, Резултате, Дискусију, Ограничења, Закључке, Скраћенице, Литературу, Биографију аутора и Библиографију аутора. Текст дисертације је технички исправан и у складу са Правилником о пријави, изради и одбрани докторске дисертације.
1.3. Опис предмета истраживања (до 500 карактера):
У оквиру ове докторске дисертације испитивани су ефекти дуванског дима CCs и аеросола ENDS-а на регенеративни потенцијал MSCs, проценом њихове вијабилности, пролиферације и имуномодулаторне функције. Анализиран је и утицај ових дуванских (никотинских) производа

у покретању и одржавању инфламације, са посебним освртом на инфламаторни одговор и сигналне молекуле који посредују прогресији хроничних инфламацијских болести.

1.4.Анализа испуњености полазних хипотеза:

Полазне хипотезе докторске дисертације кандидата Николине Кастратовић конципиране су логично и у складу са предметом и циљем истраживања, тако да омогућавају свеобухватно испитивање утицаја дуванског дима конвенционалних цигарета и аеросола електронских уређаја за испоруку никотина кроз *in vitro*, анимална и клиничка испитивања.

Полазне хипотезе заснивају се на претпоставци да изложеност дуванском диму конвенционалних цигарета и аеросолима електронских уређаја за испоруку никотина испољава негативан утицај на регенеративни потенцијал мезенхималних матичних ћелија изолованих из периодонталног лигамента, односно да ремете њихову вијабилност, пролиферацију и имуномодулаторну способност, као и да доводи до промена фенотипа и функције ћелија имунских ћелија важних за прогресију хроничних инфламацијских болести, укључујући хроничну опструктивну болест плућа, шећерну болест (дијабетес) и улцерозни колитис.

Резултати истраживања показали су да изложеност дуванском диму конвенционалних цигарета и аеросолима електронских уређаја за испоруку никотина нарушава регенеративна својства мезенхималних матичних ћелија, доводећи до промена у њиховој пролиферацији, вијабилности и имуномодулаторном капацитету. Такође, утврђено је да изложеност овим дуванским (никотинским) производима изазива промене фенотипа и функције ћелија имунског система које могу допринети развоју и прогресији хроничних инфламацијских болести. Међутим, детектована је значајна промена у интензитету ефеката испитиваних производа. Иако је детектован нижи степен штетности алтернативних производа (ENDS-а), важно је нагласити да ниједан дувански (никотински) производ није без ризика и да потпуно одсуство њихове употребе остаје оптималан избор из перспективе здравља.

На основу добијених резултата може се закључити да су све полазне хипотезе потврђене, односно да резултати истраживања пружају научне доказе у прилог претпоставкама постављеним у овој докторској дисертацији. Комисија сматра да су полазне хипотезе јасно и адекватно постављене и експериментално проверљиве, а добијени резултати их доследно потврђују са више аспеката, чиме је потврђена њихова научна оправданост.

1.5.Анализа примењених метода истраживања:

Методолошки приступ примењен у овој докторској дисертацији у потпуности је у складу са постављеним циљевима истраживања. У оквиру студије примењени су различити, међусобно комплементарни аналитички приступи, који су интегрисани у јединствену истраживачку целину и омогућили свеобухватнију интерпретацију добијених резултата. Истраживање је реализовано као *in vitro* студија, студија на анималним моделима хроничних инфламацијских болести и као клиничка студија, чиме је омогућена процена ефеката дуванског дима конвенционалних цигарета и аеросола електронских уређаја за испоруку никотина на више експерименталних нивоа.

У *in vitro* делу истраживања коришћене су хумане мезенхималне матичне ћелије изоловане из периодонталног лигамента, изложене различитим концентрацијама екстракта дуванског дима конвенционалних цигарета и аеросола електронских уређаја за испоруку никотина. Регенеративни потенцијал ћелија процењен је применом MTS и NRU тестова, док је имуномодулаторна функција анализирана у ко-културном систему PDL-MSCs и Т лимфоцита. Концентрације проинфламацијских и антиинфламацијских цитокина у супернатантима квантификоване су ELISA методом.

За испитивање ефеката CCs и ENDS производа на експерименталним животињама коришћени су валидирани анимални модели хроничне опструктивне болести плућа (на мишевима BALB/c

соја), улцерозног колитиса и дијабетеса мелитуса (на мишевима C57BL/6 соја). Након индукције болести, животиње су биле изложене дуванском диму конвенционалних цигарета, аеросоли електронских уређаја за испоруку никотина или чистом ваздуху. Ефекти третмана процењени су анализом специфичних параметара болести (гасне анализе, гликемија и гликозурија, DAI), патохистолошким испитивањем плућа, дебелог црева и панкреаса, одређивањем концентрације цитокина у серуму ELISA методом, као и фенотипском и функционалном анализом имунских ћелија применом проточне цитометрије.

У клиничком делу истраживања испитивани су пацијенти са ХОБП, УК и ДМ, разврстани у групе корисника конвенционалних цигарета, корисника електронских уређаја за испоруку никотина и непушача. Изоловане имунске ћелије периферне крви анализиране су применом проточне цитометрије ради одређивања њихових фенотипа и функционалних карактеристика, док су концентрације проинфламацијских и антиинфламацијских цитокина у серуму одређене ELISA методом.

Комисија закључује да су примењене методе адекватно одабране у складу са научним питањима, експерименталним задацима и полазним хипотезама. Примењене методологије су међусобно комплементарне и омогућавају поуздано повезивање резултата добијених на различитим нивоима истраживања, чиме је обезбеђена валидна основа за доношење научно утемељених закључака.

1.6.Анализа испуњености циља истраживања:

Основни циљ докторске дисертације кандидата Николине Кастратовић био је усмерен на испитивање утицаја конвенционалних цигарета и електронских уређаја за испоруку никотина на регенеративни потенцијал мезенхималних матичних ћелија изолованих из периодонталног лигамента, које имају значајну улогу у процесима репарације и регенерације ткива након излагања различитим штетним срединским факторима. Поред тога, истраживање је било усмерено на испитивање ефеката ових дуванских производа на фенотипске и функционалне карактеристике имунских ћелија укључених у патогенезу и прогресију хроничних инфламацијских болести, са посебним освртом на хроничну опструктивну болест плућа, дијабетес мелитус и улцерозни колитис.

Комисија констатује да је докторска дисертација успешно реализована, да су постављени циљеви у потпуности остварени, а добијени резултати представљају значајан научни допринос у области проучавања утицаја дуванских производа на регенеративни потенцијал мезенхималних матичних ћелија и прогресију хроничних инфламацијских болести.

1.7.Анализа добијених резултата истраживања и списак објављених научних радова кандидата из докторске дисертације (аутори, наслов рада, назив часописа, волумен, година објављивања, странице од-до, DOI број¹, категорија):

На основу резултата спроведених *in vitro*, анималних и клиничких истраживања показано је да дувански дим конвенционалних цигарета и аеросоли електронских уређаја за испоруку никотина значајно утичу на регенеративни потенцијал мезенхималних матичних ћелија изолованих из периодонталног лигамента. Утврђено је да изложеност овим дуванским производима доводи до смањења вијабилности и пролиферативног капацитета PDL-MSCs, као и до нарушавања њихове имуномодулаторне способности. Резултати добијени на експерименталним анималним моделима хроничне опструктивне болести плућа, улцерозног колитиса и дијабетеса, као и у клиничким студијама, указују да дувански дим конвенционалних цигарета и аеросоли електронских уређаја за испоруку никотина мењају фенотип и функцију имунских ћелија, ремете равнотежу проинфламацијских и антиинфламацијских медијатора и

¹ Уколико публикација нема DOI број уписати ISSN и ISBN

доприносе одржавању хроничне инфламације. Добијени резултати пружају значајан допринос разумевању механизма путем којих различити никотински производи утичу на регенерацију ткива и имунолошку дисрегулацију у хроничним инфламацијским болестима. Међутим, резултати истраживања указују на постојање значајних разлика у интензитету испољених и детектованих штетних ефеката, при чему електронски уређаји за испоруку никотина, иако показују мањи степен штетног деловања у поређењу са конвенционалним цигаретама, не представљају производе без потенцијалних ризика по здравље корисника.

Резултати докторске дисертације Николине Кастратовић су објављени у оквиру 6 научних публикација у међународним часописима (катеорије M20).

1. **Kastratovic N, Cekerevac I, Sekerus V, et al.** Effects of combustible cigarettes and heated tobacco products on immune cell-driven inflammation in chronic obstructive respiratory diseases. *Toxicol Sci.* 2024;200(2):265-276. doi:10.1093/toxsci/kfae068, **M21**

2. **Kastratovic N, Zdravkovic N, Cekerevac I, et al.** Effects of Combustible Cigarettes and Heated Tobacco Products on Systemic Inflammatory Response in Patients with Chronic Inflammatory Diseases. *Diseases.* 2024;12(7):144. doi:10.3390/diseases12070144, **M22**

3. **Kastratovic N, Markovic V, Arsenijevic A, et al.** The Effects of Combustible Cigarettes and Electronic Nicotine Delivery Systems on Immune Cell-Driven Inflammation and Mucosal Healing in Ulcerative Colitis. *Nicotine Tob Res.* 2025;27(3):542-552. doi:10.1093/ntr/ntae193, **M21**

4. **Kastratovic N, Arsenijevic A, Harrell CR, et al.** Effects of combustible cigarettes and electronic nicotine delivery systems on immune cell-driven inflammation: Evidences from diabetic patients and multiple low dose streptozotocin-treated diabetic mice. *J Biochem Mol Toxicol.* 2024;38(9):e23841. doi:10.1002/jbt.23841, **M22**

5. **Kastratovic N, Milosevic-Djordjevic O, Harrell CR, Djonov V, Volarevic V.** Effects of combustible cigarettes and electronic nicotine delivery systems on the regenerative properties of mesenchymal stem cells derived from periodontal ligament (PDL-MSCs). *Histol Histopathol.* 2025;40(7):1041-1049. doi:10.14670/HH-18-854, **M23**

6. **Kastratovic N, Markovic V, Harrell CR, et al.** Effects of Combustible Cigarettes and Electronic Nicotine Delivery Systems on the Development and Progression of Chronic Lung Inflammation in Mice. *Nicotine Tob Res.* 2024;26(6):704-714. doi:10.1093/ntr/ntad235, **M21**

1.8. Оцена да је урађена докторска дисертација резултат оригиналног научног рада кандидата у одговарајућој научној области и анализа извештаја о провери докторске дисертације на плагијаризам (до 1000 карактера):

На основу Правилника о поступку провере на плагијаризам на Универзитету у Крагујевцу дана 08.05.2026. године извршена је провера на плагијаризам докторске дисертације кандидата Николине Кастратовић. Према Извештају, софтвером за проверу оригиналности утврђен индекс сличности од 5%. Овај степен подударности је последица употреба стандардне медицинске терминологије, навођења референци у делу навођења коришћене литературе (извори 1, 2, 3, 4 и 5). Софтвер је такође регистровао подударност у понављању усталиених израза у оквиру области истраживања, назива реагенаса и делова протокола експеримената (извори 1, 5 и 6). Извештај указује на оригиналност докторске дисертације и да су поштована академска правила цитирања навођења извора.

1.9. Значај и допринос докторске дисертације са становишта актуелног стања у одређеној научној области:

Критичким сагледавањем актуелности предмета истраживања, избором и применом одговарајуће методологије, као и анализом и интерпретацијом добијених резултата, кандидат Николина Кастратовић дала је значајан допринос унапређењу научних сазнања о механизмима посредством којих конвенционалне цигарете и електронски уређаји за испоруку никотина утичу на регенеративни потенцијал мезенхималних матичних ћелија и доводе до промена у имунолошкој регулацији у контексту хроничних инфламацијских болести, уз доследно поштовање принципа савременог научноистраживачког рада.

Последњих година електронски уређаји за испоруку никотина све чешће се представљају као мање штетна алтернатива конвенционалним цигаретама, иако су научни докази о њиховим дугорочним ефектима на регенеративне процесе и функцију имунског система и даље ограничени. У овој докторској дисертацији примењен је интегрисани истраживачки приступ који обједињује *in vitro* експериментална испитивања, валидиране анималне моделе и клиничке студије, омогућавајући свеобухватнију процену ефеката конвенционалних цигарета и електронских уређаја за испоруку никотина.

Имајући у виду актуелност и значај истраживане проблематике, резултати ове докторске дисертације представљају допринос бољем разумевању последица изложености различитим никотинским производима, посебно у контексту њиховог утицаја на регенеративне процесе и имунолошке механизме. Добијени резултати представљају основу за даља претклиничка и клиничка истраживања, могу допринети прецизнијој процени безбедности савремених никотинских производа и обезбеђују научну основу за развој нових приступа у превенцији и лечењу хроничних инфламацијских болести.

На основу свега наведеног, Комисија закључује да докторска дисертација кандидата Николине Кастратовић има изражену академску и научну вредност, представља значајан допринос бољем разумевању потенцијалних здравствених ризика повезаних са употребом различитих дуванских (никотинских) производа и пружа основу за даљи развој истраживања у овој области.

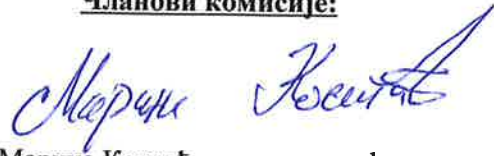
1.10. Оцена испуњености услова за одбрану докторске дисертације у складу са студијским програмом, општим актом факултета и општим актом Универзитета (до 1000 карактера):

На основу анализе достављене документације Комисија констатује да су испуњени сви услови за одбрану докторске дисертације кандидата Николине Кастратовић под називом **Утицај дуванског дима конвенционалних цигарета и аеросола електронских уређаја за испоруку никотина на регенеративни потенцијал мезенхималних матичних ћелија и инфламацију у хроничним инфламацијским болестима** у складу са студијским програмом Докторских академских студија, општим актом Факултета и општим актом Универзитета.

2. ЗАКЉУЧАК

На основу анализе докторске дисертације и приложене документације Комисија за оцену и одбрану докторске дисертације под насловом **„Утицај дуванског дима конвенционалних цигарета и аеросола електронских уређаја за испоруку никотина на регенеративни потенцијал мезенхималних матичних ћелија и инфламацију у хроничним инфламацијским болестима”**, кандидата **Николине Кастратовић**, предлаже надлежним стручним органима да се докторска дисертација прихвати и да се одобри њена одбрана.

Чланови комисије:



Марина Костић, редовни професор

Факултет медицинских наука Универзитета у
Крагујевцу

Медицинске науке/Фармакологија и
токсикологија

Председник комисије



Александар Арсенијевић, ванредни професор

Факултет медицинских наука Универзитета у
Крагујевцу

Медицинске науке/Онкологија

Члан комисије



Ванеса Секеруш, доцент

Медицински факултет Универзитета у Новом
Саду

Медицинске науке/Биохемија

Члан комисије