

НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ
УНИВЕРЗИТЕТА У БЕОГРАДУ – ХЕМИЈСКОГ ФАКУЛТЕТА

Предмет: Извештај о оцени научне заснованости и оправданости предложене теме за израду докторске дисертације кандидаткиње Марије Вукчевић, мастер биохемичара, студенткиње докторских академских студија из Биохемије на Хемијском факултету Универзитета у Београду.

На редовној седници Наставно-научног већа Универзитета у Београду – Хемијског факултета, одржаној 13. марта 2025. године, изабрани смо за чланове Комисије за подношење извештаја о оцени научне заснованости и оправданости предложене теме за израду докторске дисертације Марије Вукчевић, мастер биохемичара, студенткиње докторских академских студија из Биохемије, Универзитет у Београду – Хемијски факултет (одлука бр. 234/2), пријављене под насловом: „Ефекти бустер дозе COVID-19 вакцина на серумске параметре имунског одговора и редокс статуса“.

На основу поднете документације и увида у досадашњи рад кандидаткиње подносимо Већу следећи

ИЗВЕШТАЈ

А. Биографски подаци о кандидату

Марија (Радован) Вукчевић рођена је 31. марта 1993. године у Крушевцу. Средњу школу Гимназију „Вук Караџић” (смер природно-математички) завршила је у Трстенику 2012. године. Основне академске студије из Биохемије, на Универзитету у Београду – Хемијском факултету, уписала је школске 2012/2013. године, а завршила 2017. са просечном оценом 7,97 (седам и 97/100). Завршни рад „Изоловање мутаната *Ustilago maydis* осетљивих на водоник-пероксид“ одбранила је са оценом 10 (десет). Мастер академске студије из Биохемије на Хемијском факултету Универзитета у Београду уписала је школске 2017/2018. године, а дипломирала је 2018. са просечном оценом 9,40 (девет и 40/100) и мастер радом „Изоловање мутаната *Ustilago maydis* осетљивих на десикацију“ и оценом 10 (десет), чиме је стекла звање мастер биохемичар. Завршни и мастер рад урадила је у Лабораторији за молекуларну биологију биљака, Институт за молекуларну генетику и генетичка истраживања Универзитета у Београду, под руководством др Мире Милисављевић, вишег научног сарадника. Докторске академске студије на студијском програму Биохемија на Хемијском факултету Универзитета у Београду (<https://www.chem.bg.ac.rs/studije/26-l.html>) уписала је школске 2018/2019. године; ментор докторских студија в. професор др Милан Николић. Кандидаткиња је положила све испите предвиђене програмом докторских студија, са просечном оценом 10 (десет и 00/100).

Од фебруара 2019. године колегиница Вукчевић је запослена је у Заводу за биоциде и медицинску екологију у Београду (<https://www.biocidi.org.rs/>), где је најпре радила на пословима аналитичара у Одсеку за физичко-хемијска испитивања, а затим као аналитичар у Одсеку за микробиолошка и молекуларна испитивања; тренутно је запослена као руководилац Одсека за биохемијска испитивања. Током досадашњег рада, Марија је стекла значајно искуство у коришћењу и примени хроматографских техника (GC-FID, GC-ECD,

GC–MS, HPLC-UV, HPLC-DAD, LC-MS/MS) и молекуларних метода (RT-PCR, qPCR), у акредитацији лабораторија према захтевима стандарда ISO/IEC 17025 и ISO 15189, као и у раду на различитим биохемијским, имунохемијским и хематолошким анализаторима. У периоду COVID-19 пандемије била је ангажована на пословима молекуларне детекције SARS-CoV-2 вируса. Паралелно са радом у Заводу за биоциде и медицинску екологију, школске 2023/2024. године, кандидаткиња уписује интегрисане академске студије из медицинске биохемије на Фармацеутском факултету у Новом Саду, Универзитет Привредна академија (<https://faculty-pharmacy.com/>).

У свом досадашњем научно-истраживачком раду кандидаткиња се бавила применом различитих молекуларно-генетичких метода (екстракција и пречишћавање нуклеинских киселина, RT-PCR дијагностика, клонирање) и детекцијом SARS-CoV-2 вируса, не само у клиничким узорцима (крв, назофарингеални брис), већ и узорцима животне средине (отпадне воде). Марија Вукчевић је учествовала на више међународних скупова (конгреса и конференција), као што су: 16th International Conference of Lyme Borreliosis and Other Tick Borne Diseases – ICLB2022 (Амстердам, 2022. године), 26th International Congress of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (УАЕ – Дубаи, 2024.), 18th Vaccine Congress (Лисабон, 2024.). На 35. Саветовању „Дезинфекција, дезинсекција и дератизација – један свет, једно здравље“, одржаном у Врњачкој Бањи (29. мај – 01. јун 2024.), одржала је предавање на тему „Векторске заразне болести: дијагностика, превенција и лечење“. Члан је Биохемијског друштва Србије од 2022. године.

Б. Објављени научни радови и саопштења

Марија Вукчевић (<https://orcid.org/0000-0002-7540-0215>) коаутор је 3 рада објављена у истакнутим међународним часописима, као и једног саопштења са скупа националног значаја.

Радови у истакнутом међународном часопису (M21)

Vukčević M, Nikolić-Kokić A, Aleksić I, Todorović S, Orešćanin-Dušić Z, Blagojević D, Despot D. Evaluation of Tick Abundance and Pyrethroid Resistance Via Determination of Glutathione-S-Transferases Activity. *Journal of Economic Entomology*, 2023; 116(1):233–239. <https://doi.org/10.1093/jee/toac190>

Milicevic O, Loncar A, Abazovic D, **Vukcevic M**, Despot D, Djukic T, Djukic V, Milovanovic A, Panic N, Plecic N, Banko A. Transcriptome from Paired Samples Improves the Power of Comprehensive COVID-19 Host-Viral Characterization. *International Journal of Molecular Sciences*, 2023; 24(17):13125. <https://doi.org/10.3390/ijms241713125>

Banko A, Petrovic G, Miljanovic D, Loncar A, **Vukcevic M**, Despot D, Cirkovic A. Comparison and Sensitivity Evaluation of Three Different Commercial Real-Time Quantitative PCR Kits for SARS-CoV-2 Detection. *Viruses*, 2021; 13(7):1321. <https://doi.org/10.3390/v13071321>

Радови на скуповима националног значаја штампани у изводу (M64)

Ana Banko, **Marija Vukčević**, Gordana Petrović, Danijela Miljanović, Ana Lončar, Dragana Despot, Andja Ćirković; “Analysis and comparison of diagnostic performance between RT-qPCR

kits for SARS-CoV-2 detection“, XI Conference of the Serbian Biochemical Society: “Amazing Biochemistry”, 22-23 September 2022, Belgrade, Serbia, Book of Abstracts, p.154.

В. Образложење теме

1. Научна област: Хемија

Ужа научна област: Биохемија

2. Предмет научног истраживања

Предмет истраживања предложене дисертације је анализа серолошких маркера имунског одговора и параметара редокс статуса након примене треће (бустер) дозе COVID-19 вакцине. Истраживање ће обухватити:

1. Праћење имунског одговора у серуму испитаника различитог вакциналног статуса, одређивањем концентрације анти-SARS-CoV-2 антитела;
2. Процену редокс статуса у серуму испитаника путем биомаркера оксидативног стреса (протеини, албумини, тиоли, нитрити, DPPH и FRAP антиоксидативни тест);
3. Утврђивање могућих разлика у имунском и редокс одговору у серуму између испитаника различитог вакциналног статуса;
4. Анализу утицаја претходне COVID-19 инфекције и коморбидитета на присуство и титар серолошких маркера и параметара редокс одговора након примене треће дозе вакцине;
5. Испитивање дугорочног ефекта хомологне SARS-CoV-2 (Vero Cell)-Inactivated Sinopharm вакцинације на редокс баланс, хуморални и ћелијски имунски одговор шест месеци након примене треће дозе.

Полазни биолошки материјал за ова испитивања је хуманог порекла, односно, добровољно дата крв испитаника који су потписали информисани притисак за учешће у истраживању. Наведена испитивања су одобрена од стране Етичког одбора Завода за биоциде и медицинску екологију (одлука број 01-01; деловодни број 193/2, од 18.02.2025. године); ова дозвола је приложена као посебан додатак овом извештају.

3. Научни циљ истраживања

Циљ предложене докторске дисертације је да се испитају серолошки маркери имунског одговора, као и параметри редокс статуса, након примене бустер дозе различитих COVID-19 вакцина. Конкретније, овај општи циљ истраживања биће реализован кроз следеће задатке:

1. Поређење редокс параметара (укупни протеини, тиоли, нитрити, албумини, DPPH и FRAP антиоксидативни тест) у серуму пре и месец дана након бустер вакцинације, како би се утврдио антиоксидативни одговор организма;
2. Поређење присуства титра антивирусних антитела и редокс одговора у серуму међу различитим вакциналним групама;
3. Анализу утицаја претходне COVID-19 инфекције и присуства коморбидитета на титар антивирусних антитела и редокс одговор након бустер вакцинације;

4. Поређење хомологне и хетерогене бустер вакцинације у циљу праћења имунског одговора након примене треће дозе различитих вакцина;
5. Испитивање дугорочног ефекта хомологне SARS-CoV-2 (Vero Cell)-Inactivated Sinopharm вакцинације на редокс баланс, хуморални и ћелијски имунски одговор шест месеци након примене треће дозе.

4. Методе истраживања

4.1. Врста студије

Клиничка, лонгитудинална кохорт студија, у којој ће се одређивати тестирани параметри у материјалу хуманог порекла. Истраживање ће бити спроведено у Одељењу за лабораторијску дијагностику Завода за биоциде и медицинску екологију у Београду.

4.2. Популација која се испитује

Истраживање обухваћено предложеном дисертацијом би обухватило 300 испитаника, подељених према:

- демографским карактеристикама (године и пол);
- карактеристикама обољења која утичу на имунски одговор особе (здраве особе, без познатих коморбидитета и особе са хроничним заразним и незаразним болестима);
- податку о прележаном COVID-19 у претходном периоду;
- врсти вакцине који су претходно примили (пре бустер дозе), као и врсти имунизације (хомологна или хетерогена имунизација).

Сви испитаници ће писаном сагласношћу добровољно прихватити учешће у студији. Ово испитивање је одобрено од стране Етичког одбора Завода за биоциде и медицинску екологију (01-01; 193/2, од 18.02.2025.).

Критеријуми за укључење испитаника у истраживања биће:

- старији од 18 година;
- претходна вакцинација са две дозе SARS-CoV-2 вакцином;
- вакцинација са допунском (трећом) дозом SARS-CoV-2 вакцине;
- потписана информисана сагласност.

Критеријуми за искључење испитаника биће:

- млађи од 18 година;
- без претходне вакцинације против SARS-CoV-2 вируса;
- одбијање учешћа у студији;
- особе које имају правну меру заштите или не могу да изразе сагласност;
- особе које имају медицинске контраиндикације за венепункцију или имунизацију.

Претходна лабораторијски потврђена инфекција SARS-CoV-2 вирусом неће бити узимана као критеријум за искључење испитаника из истраживања.

4.3. Узорковање, испитивање варијабле и биохемијски параметри

4.3.1. Узорковање биолошког материјала

Узорковање крви урадиће се у просторијама Одељења за лабораторијску дијагностику Завода за биоциде и медицинску екологију, а према стандардним националним и међународним водичима за прикупљање узорака. Узимаће се 4–6 mL крви венепункцијом из вене са унутрашње стране лакта, коришћењем вакуум система у затворену епрувету – вакутајнер без антикоагуланса. Након венепункције, крв ће бити остављена да коагулише на собној температури током 15–30 минута. Издвајање серума од крвних ћелија и коагулума извршиће се центрифугирањем узорака на 3000 rpm током 10 минута. Добијени серуми биће аликвотиран и чувани на -20°C до биохемијских анализа (видети ниже у тексту).

4.3.2. Варијабле истраживања

Узорци крви потребни за одређивање анализираних параметара сакупљаће се у различитим временским интервалима након примљене треће (бустер) дозе SARS-CoV-2 вакцина – на основу вакциналног статуса сви испитаници биће подељени у четири групе:

- Група 1: све три дозе Pfizer-BioNTech COVID-19 вакцине;
- Група 2: све три дозе Sinopharm [Vero Cell]-Inactivated COVID-19 вакцине;
- Група 3: све три дозе SputnikV вакцине;
- Група 4: прве две дозе Sinopharm [Vero Cell]-Inactivated COVID-19 вакцине и трећа доза Pfizer-BioNTech COVID-19 вакцина.

За одређивање имунског одговора након хомологне или хетерогене вакцинације, узорци крви ће се узимати пре треће дозе SARS-CoV-2 вакцине, а затим: месец дана, три месеца и шест месеци након треће дозе SARS-CoV-2 вакцине.

За одређивање серумских параметара редокс система након хомологне или хетерогене вакцинације, узорци крви ће се узимати пре треће дозе SARS-CoV-2 вакцине и месец дана након треће дозе SARS-CoV-2 вакцине.

За одређивање редокс параметара, као и маркера хуморалног и ћелијског имунског одговора, након хомологне Sinopharm вакцинације, узорци крви ће бити узети шест месеци након примене треће дозе.

С обзиром на захтеве исказане у циљевима, у току израде ове докторске дисертације испитивани параметри биће одређени на следећи начин:

- Концентрација антитела у узорцима биће одређена применом комерцијалних ELISA тестова (а према упутствима произвођача):
 - Укупна неутралишућа антитела (Novel coronavirus SARS-CoV-2 Neutralizing Antibody Detection Kit (ELISA) Shanghai GeneDx Biotech Co, Ltd.);
 - IgG специфична антитела (Anti-SARS-CoV-2 QuantiVac ELISA (IgG), EUROIMMUN AG, Lübeck, Germany и EIA COVID-19 NP IgG, TestLine Clinical Diagnostics);
 - IgM специфична антитела (Anti-SARS-CoV-2 NCP ELISA (IgM), EUROIMMUN AG, Lübeck, Germany и EIA COVID-19 RBD IgM, TestLine Clinical);
- Концентрација интерферона гама (IFN γ) као маркера ћелијског имунског одговора биће одређена комерцијално доступним IFN γ тестом (IGRA, енгл. interferon-gamma

release assay), применом Quant-T-Cell SARS-CoV-2 и Quant-T-Cell ELISA, EUROIMMUN AG, Lübeck, Germany.

- Концентрација укупних протеина у серуму испитаника одређиваће се стандардном Биуретском методом, на аутоматском биохемијском анализатору (BA200, BioSystem), према упутству произвођача теста;
- Концентрација албумина у серуму испитаника биће одређена стандардном спектрофотометријском методом са бромкрезол зеленим, на аутоматском биохемијском анализатору (BA200, BioSystem) према упутству произвођача теста;
- Одређивање садржаја укупних (протеинских и непротеинских) тиола у серуму испитаника биће одређена уобичајеном спектофотометријском Ellmanov-ом методом, помоћу DTNB (5,5'-дитиобис-(2-нитробензојева киселина) реагенса;
- Садржај нитрита (посредно нивои •NO) у серуму испитаника биће изанализиран спектрофотометријски, помоћу Griess-овог реагенса (сулфанилна киселина и нафтил-ендиамин у киселој средини);
- За процену нивоа (директне) антиоксидативне активности у серуму испитаника урадиће се једноставни спектрофотометријски тест неутрализације DPPH (2,2'-дифенил-1-пикрилхидразил) радикала и FRAP (енгл. Ferric ion reducing antioxidant power) есеј редукујуће моћи.

Статистичка обрада добијених података ће бити урађена помоћу софтверских пакета Microsoft Excel и GraphPad Prism програма (верзија 8.0.2). Статистичка обрада резултата биће спроведена применом анализе варијансе (ANOVA), док ће пост-хок поређења бити извршена Тукијевим HSD *t*-тестом. Вредности $p < 0,05$ сматраће се статистички значајним. Корелациона анализа ће бити урађена применом Пирсоновог и Спирмановог корелационог протокола, у зависности од дистрибуције података. Додатно, биће спроведене вишеструке линеарне регресионе анализе, ради испитивања утицаја редокс параметара на маркере хуморалног и ћелијског имунског одговора.

5. Актуелност проблематике

Пандемија COVID-19, изазвана SARS-CoV-2 вирусом, представљала је глобални здравствени изазов, што је довело до брзог развоја и употребе ефикасних вакцина чији је циљ сузбијање ширења и озбиљности тешких форми болести [1]. Вакцинација се показала као најефикаснија стратегија у смањењу хоспитализација и стопе смртности – грађани Републике Србије најчешће су за примарну вакцинацију користили инактивисану Sinopharm вакцину (енгл. Sinopharm [Vero Cell]-Inactivated, COVID-19 vaccine), док су вакцине засноване на иРНК технологији (енгл. Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine) и векторској технологији (енг. Sputnik V) биле други, односно трећи избор за вакцинацију [2].

Након примарне имунизације са две дозе вакцине, имунски одговор на SARS-CoV-2 временом опада испод заштитног нивоа, због чега је неопходна трећа, тзв. бустер доза вакцине. Слабљење хуморалног имунског одговора након почетне вакцинације, паралелно са променом циркулације нових варијанти од значаја SARS-CoV-2, за чију је

неутрализацију био потребан виши титар неутралишућих антитела, био је разлог због којег је Светска Здравствена Организација (СЗО) препоручила трећу (бустер) дозу [3], посебно за особе са ослабљеним имунитетом и оне са хроничним болестима. На основу ове препоруке, те одлуке Националног комитета за имунизацију, а према Стручно-методолошком упутству за спровођење препоручене имунизације у Републици Србији [4], бустер доза вакцине против COVID-19 примењивала се према следећим критеријума:

- Након најмање пет месеци од давања друге дозе, код особа које су претходно примиле две дозе иРНК (Pfizer-BioNTech) или векторске (Gam-KOVID-Vak, Astra Zeneka) вакцине;
- Након најмање четири месеца од давања друге дозе, код особа које су претходно примиле две дозе инактивисане (SARS-CoV-2 (Vero Cell)-Inactivated Sinopharm)) вакцине;
- Након најмање пет месеци од давања додатне, треће дозе, код особа са примарним и секундарним имунодефицијенцијама (особе које су након најмање 28 дана од друге дозе примиле иРНК вакцину, као додатну, трећу дозу).

Имунски одговор на компоненте вакцине првенствено укључује две компоненте [5]:

- **Ћелијски имунитет** – укључује активацију Т-ћелија и синтезу/лучење интерферона-гама (IFN γ), неопходног за дугорочно имунолошко памћење. CD4⁺ Т лимфоцити имају кључну улогу у покретању и координацији имунског одговора, јер активирају Б лимфоците за производњу антитела и макрофаге за уништавање патогена, док CD8⁺ Т лимфоцити учествују у ћелијском имунском одговору, тако што директно препознају и уништавају вирусом заражене и туморске ћелије;
- **Хуморални имунитет** – посредован Б ћелијама, који доводи до производње антитела (IgG/IgM) која препознају различите вирусне антигене, а посебно антитела која се везују за неутралишуће епитопе вирусне честице и спречавају улазак вируса у ћелију. Док ова неутралишућа антитела играју кључну улогу у спречавању инфекције, њихови нивои опадају током времена, што захтева примену бустер дозе за одржавање заштите од последица инфекције.

Оксидативни стрес је стање организма када количина реактивних врста (пре свега пореклом од молекулског кисеоника и азота) премаши капацитет заштитног система антиоксидативне заштите да их ефикасно неутралише, што доводи до повећаног оштећења (макро)молекула и, последично, до поремећаја ћелијских функција. Реактивне врсте кисеоника могу да инхибирају диференцијацију и активацију Б-лимфоцита, тиме и да смање продукцију заштитних антитела. Када је реч о ћелијском имунском одговору посредованом Т-лимфоцитима, реактивне врсте кисеоника имају кључну улогу и у овом процесу, пошто учествују у процесима активације, пролиферације и диференцијације Т-ћелија [6]. Неки од маркера за процену степена оксидативног стреса су и серумски нивои нитрита, тиола, укупних протеина и албумина [7], који могу пружити увид у редокс статус организма и ефикасност имунског система након вакцинације.

Избор стратегије бустер вакцинације – хомологна (иста вакцина за све дозе) наспрам хетерологне (комбинације различитих вакцина) – много је проучаван, како би се утврдио њен утицај на имунски одговор организма [8]. Хомологна вакцинација може ојачати или временом смањити постојеће имунске одговоре током времена, посебно код инактивисаних вирусних вакцина. Комбиновање различитих врста вакцина, на пример иРНК или вирусна векторска вакцина након инактивисане вакцине, може да побољша укупни имунски одговор организма, стимулисањем ширег и јачег хуморалног и ћелијског имунитета.

С обзиром на разлике у квалитету имунског одговора међу појединцима и након вакцинације различитим типовима вакцина, праћење параметара имунског и редокс одговора организма може помоћи у оптимизацији стратегија вакцинације и идентификацији фактора који утичу на дугорочну заштиту од SARS-CoV-2 вируса.

6. Очекивани резултати

Очекивани налази истраживања у оквиру предложене теме докторске дисертације колегинице Вукчевић били би:

- повећање нивоа специфичних IgG антитела након бустер дозе COVID-19 вакцине и код хомологне и код хетерологне вакцинације;
- виши титар специфичних IgG антитела након бустер дозе код особа које су прележале COVID-19 пре вакцинације;
- варијације у нивоу хуморалног и ћелијског имунског одговора услед присуства различитих коморбидитета;
- варијације у нивоу редокс параметара у односу на прележану болест, присуство коморбидитета и различитих врста вакцинације.

Добијени резултати предложене докторске дисертације могу допринети бољем разумевању повезаности редокс параметара и серолошких маркера антивирусног имунског одговора, као и идентификацији фактора који утичу на дуготрајну заштиту од SARS-CoV-2. Ови налази могу бити од значаја и за унапређење стратегија имунизације, посебно код специфичних популационих група, као што су особе са коморбидитетима, или они који су претходно прележали инфекцију.

7. Литература

- [1] Beladiya J, Kumar A, Vasava Y, Parmar K, Patel D, Patel S, *et al.* Safety and efficacy of COVID-19 vaccines: A systematic review and meta-analysis of controlled and randomized clinical trials. *Reviews in Medical Virology*, 2024; 34(1): e2507. <https://doi.org/10.1002/rmv.2507>
- [2] Markovic-Denic L, Popadic D, Jovanovic T, Bonaci-Nikolic B, Samardzic J, Tomic Spiric V. *et al.* Developing COVID-19 vaccine recommendations during the pandemic: The experience of Serbia's Expert Committee on Immunization. *Frontiers in Public Health*, 2022; 10:1056670. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2022.1056670>

- [3] Interim statement on booster doses for COVID-19 vaccination. (Update 4 October, 2021). <https://www.who.int/news/item/04-10-2021-interim-statement-on-booster-doses-for-covid-19-vaccination>
- [4] Министарство здравља Републике Србије, Стручни комитет за имунизацију, Институт за јавно здравље Србије „Др Милан Јовановић Батут” (март 2022) СТРУЧНО-МЕТОДОЛОШКО УПУТСТВО за спровођење ванредне препоручене имунизације против COVID-19 у Републици Србији вакцинама: PFIZER-BIONTECH COVID-19 VACCINE (Comirnaty), Гам-КОВИД-Бак, SARS-CoV-2 Vaccine (Vero Cell), Inactivated, ChAdOx1 nCoV-19 Corona Virus Vaccine (Recombinant) COVISHIELD/AstraZeneca SKBio AZD1222-COVID-19 Vaccine (ChAdOx1-S(recombinant))/COVID-19 Vaccine AstraZeneca (Vaxzevria) и SPIKEVAX (раније COVID-19 Vaccine Moderna). <https://www.batut.org.rs/download/smuZaVanrednuPreporucenuImunizacijuProtivCOVID19.pdf>
- [5] Xu K, Da L, Gao GF. Humoral and cellular immunity and the safety of COVID-19 vaccines: a summary of data published by 21 May 2021. *International Immunology*, 2021; 33(10):529–540. <https://doi.org/10.1093/intimm/dxab061>
- [6] Morris G, Gevezova M, Sarafian V, Maes M. Redox regulation of the immune response. *Cellular & Molecular Immunology*, 2022; 19(10):1079–1101. <https://doi.org/10.1038/s41423-022-00902-0>
- [7] Frijhoff J, Winyard PG, Zarkovic N, Davies SS, Roland S, Cheng D, *et al.* Clinical Relevance of Biomarkers of Oxidative Stress. *Antioxidants & Redox Signaling*, 2015; 23(14):1144–1170. <https://doi.org/10.1089/ars.2015.6317>
- [8] Asante M.A, Michelsen ME, Balakumar MM, Kumburegama B, Sharifan A, Thomsen AR, *et al.* Heterologous versus homologous COVID-19 booster vaccinations for adults: systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis of randomised clinical trials. *BMC Medicine*, 2024; 22(1):263. <https://doi.org/10.1186/s12916-024-03471-3>

Г. Закључак

На основу свега изложеног, Комисија сматра да предложена тема одговара модерним трендовима из области биохемије. Предложена тема докторске дисертације колегинице Вукчевић је научно заснована и оправдана, а мишљења смо да се, планираним дизајном, наведеним начинима реализације и предложеним методама истраживања, може остварити дефинисани циљ и сви задаци ове дисертације. Они су у вези са променама у параметрима серумског хомеостатског имунског одговора (нивои укупних неутралишућих антитела, IgG и IgM специфичних антитела, интерферона гама) и редокс одговора (концентрације укупних протеина, албумина, укупних тиола, нитрита, процена *in vitro* антиоксидативног потенцијала) код одраслих људи који су примили бустер дозу неке COVID-19 вакцине.

У складу са Законом о високом образовању и Статутом Универзитета у Београду – Хемијског факултета, сматрамо да кандидаткиња испуњава све предвиђене услове за почетак израде докторске дисертације. На основу свега изложеног, Комисија предлаже Наставно-научном већу Универзитета у Београду – Хемијског факултета да одобри израду

докторске дисертације Марији Вукчевић, мастер биохемичару, студенту докторских академских студија из Биохемије на Универзитет у Београду – Хемијском факултету, под (измењеним) називом: „**Анализа серолошких маркера имунског одговора и параметара редокс статуса након примене бустер дозе COVID-19 вакцина**“.

За менторе дисертације предлажу се: др Милан Николић, ванредни професор Универзитета у Београду – Хемијског факултета и др Александра Николић Кокић, научни саветник Института за биолошка истраживања „Синиша Станковић“ – Институт од националног значаја за Републику Србију, Универзитет у Београду. Списак радова предложених ментора који их квалификују за вођење докторске дисертације дати су у Прилогу 1 овог извештаја.

У Београду, 25. април 2025.

Комисија:

др Милан Николић, ванредни професор,
Универзитет у Београду – Хемијски факултет

др Александра Николић Кокић, научни сарадник
Институт за биолошка истраживања „Синиша Станковић“ –
Институт од националног значаја за Републику Србију, Универзитет у Београду

др Марија Гавровић Јанкуловић, редовни професор,
Универзитет у Београду – Хемијски факултет

Прилог 1

Спискови радова предложених ментора објављених у научним часописима са Science Citation Index (SCI) листе који квалификују менторе за вођење докторске дисертације.

Име и презиме ментора: др Милан (Радомир) Николић

Звање: ванредни професор

Према Scopus бази (<https://orcid.org/0000-0003-0932-889X>) – укупан број цитата без аутоцитата: 692 (Хиршов индекс 14).

Изабрани радови предложеног ментора:

1. Danijel Jakovljević, **Milan Nikolić**, Vesna Jovanović, Teodora Vidonja Uzelac, Aleksandra Nikolić-Kokić, Emilija Novaković, Čedo Miljević, Maja Milovanović, Duško Blagojević. Influence of Long-Term Anti-Seizure Medications on Redox Parameters in Human Blood. Pharmaceuticals (Basel). 2024; 17(1):130. <https://doi.org/10.3390/ph17010130>
2. Miloš Šunderić, Nikola Gligorijević, Miloš Milčić, Simeon Minić, Olgica Nedić, **Milan Nikolić**. Phycocyanobilin is a new binding partner of human alpha-2-macroglobulin that protects the protein against oxidative stress. J Biomol Struct Dyn. 2024; 42(17):8761–8771. <https://doi.org/10.1080/07391102.2023.2248273>
3. Mirjana Radomirovic, Nikola Gligorijevic, Dragana Stanic-Vucinic, **Milan Nikolic**, Tanja Cirkovic Velickovic. Fabrication and characterization of bovine serum albumin-phycocyanobilin conjugate: effect on antioxidant and ligand-binding properties. J Sci Food Agric. 2024; 104(13):8171–8180. <https://doi.org/10.1002/jsfa.13649>
4. Aleksandar Mijatović, Tino Šeba, Nevenka Gligorijević, Dušan Ćočić, Snežana Spasić, Aleksandar Lolić, Sandra Arandjelović, **Milan Nikolić**, Mario Gabričević, Rada Baošić. Promising *in vitro* and *in silico* biological activity of tetradentate Schiff base copper(II) complexes with a propylenediamine bridge. New J Chem. 2024; 48:5959–5970. <https://doi.org/10.1039/D3NJ05270B>
5. Miloš Šunderić, Tamara Vasović, Miloš Milčić, Čedo Miljević, Olgica Nedić, **Milan R Nikolić**, Nikola Gligorijević. Antipsychotic clozapine binding to alpha-2-macroglobulin protects interacting partners against oxidation and preserves the anti-proteinase activity of the protein. Int J Biol Macromol. 2021; 183:502–512. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2021.04.155>

Име и презиме ментора: др Александра (Лазар) Николић Кокић

Звање: научни саветник

Према Scopus бази (<https://orcid.org/0000-0002-1116-2035>) – укупан број цитата без аутоцитата: 848 (Хиршов индекс 19).

Изабрани радови предложеног ментора:

1. Teodora Vidonja Uzelac, Nikola Tatalović, Milica Mijović, Marko Miler, Tanja Grahovac, Zorana Orešćanin Dušić, **Aleksandra Nikolić-Kokić**, Dusko Blagojević. Ibogaine Induces

Cardiotoxic Necrosis in Rats-The Role of Redox Processes. *Int J Mol Sci.* 2024; 25(12):6527. <https://doi.org/10.3390/ijms25126527>

2. Filip Milosavljević, Irene Brusini, Andrea Atanasov, Marina Manojlović, Marija Vučić, Zorana Oreščanin-Dušić, Jelena Brkljačić, Čedo Miljević, **Aleksandra Nikolić-Kokić**, Duško Blagojević, Chungliang Wang, Peter Damberg, Vesna Pešić, Rachel F Tyndale, Magnus Ingelman-Sundberg, Marin M Jukić. The humanised CYP2C19 transgenic mouse exhibits cerebellar atrophy and movement impairment reminiscent of ataxia. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 2023; 49(1):e12867. <https://doi.org/10.1111/nan.12867>

3. **Aleksandra Nikolić-Kokić**, Nikola Tatalović, Jelena Brkljačić, Milica Mijović, Vojkan Nestorović, Ana Mijušković, Zorana Oreščanin-Dušić, Teodora Vidonja Uzelac, Milan Nikolić, Snežana Spasić, Duško Blagojević, Čedo Miljević. Antipsychotic Drug-Mediated Adverse Effects on Rat Testicles May Be Caused by Altered Redox and Hormonal Homeostasis. *Int J Mol Sci.* 2022; 23(22):13698. <https://doi.org/10.3390/ijms232213698>

4. Danica Tasić, Miloš Opačić, Sanja Kovačević, **Aleksandra Nikolić-Kokić**, Milena Dimitrijević, Dušan Nikolić, Danijela Vojnović Milutinović, Duško Blagojević, Ana Djordjevic, Jelena Brkljačić. Effects of Fructose and Stress on Rat Renal Copper Metabolism and Antioxidant Enzymes Function. *Int J Mol Sci.* 2022; 23(16):9023. <https://doi.org/10.3390/ijms23169023>

5. Snežana Spasić, **Aleksandra Nikolić-Kokić**, Srđan Miletić, Zorana Oreščanin-Dušić, Mihajlo B Spasić, Duško Blagojević, Zorica Stević. Edaravone May Prevent Ferroptosis in ALS. *Curr Drug Targets.* 2020; 21(8):776–780. <https://doi.org/10.2174/1389450121666200220123305>