

НАЗИВ ФАКУЛТЕТА МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ

## ИЗВЕШТАЈ О ОЦЕНИ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

-обавезна садржина- свака рубрика мора бити попуњена

(сви подаци уписују се у одговарајућу рубрику, а назив и место рубрике не могу се мењати или изоставити)

I ПОДАЦИ О КОМИСИЈИ
<p>1. Датум и орган који је именовео комисију</p> <p>Наставно-Научно веће Медицинског факултета Униерзитета у Новом Саду, 8.12.2015.</p> <p>2. Састав комисије са знаком имена и презимена сваког члана, звања, назива уже научне области за коју је изабран у звање, датума избора у звање и назив факултета, установе у којој је члан комисије запослен:</p> <p>1. <b>Проф. др Кармен Станков</b>, ванредни професор, ужа научна област биохемија, изабрана у звање 01.09.2012., Медицински факултет, Универзитет у Новом Саду.</p> <p>2. <b>Проф. др Душан Лалошевић</b>, редовни професор, ужа научна област хистологија и ембриологија, изабран у звање 16.11.2010., Медицински факултет Нови Сад, Универзитет у Новом Саду.</p> <p>3. <b>Проф. др Зоран Шегрт</b>, ванредни професор, ужа научна област Клиничка токсикологија, изабран у звање 2009., Медицински факултет Војномедицинске академије, Универзитет Одбране у Београду.</p>
II ПОДАЦИ О КАНДИДАТУ
<p>1. Име, име једног родитеља, презиме: <b>Бојана, Митица, Андрејић Вишњић</b></p> <p>2. Датум рођења, општина, држава: 18.08.1982. Нови Сад, Република Србија.</p> <p>3. Назив факултета, назив студијског програма дипломских академских студија – мастер и стечени стручни назив</p> <p>Медицински факултет, Универзитет у Новом Саду, доктор медицине</p> <p>4. Година уписа на докторске студије и назив студијског програма докторских студија</p> <p>2008, смер Клиничка медицина, Медицински факултет у Новом Саду</p>

5. Назив факултета, назив магистарске тезе, научна област и датум одбране: /
6. Научна област из које је стечено академско звање магистра наука: /
<p><b>III НАСЛОВ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ:</b></p> <p style="text-align: center;"><b>Утицај синтетске и природне жучне киселине на оксидативни стрес и апоптозу хепатоцита</b></p>
<p><b>IV ПРЕГЛЕД ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ:</b></p> <p>Навести кратак садржај са знаком броја страна, поглавља, слика, шема, графикана и сл.</p>
<p>Докторска дисертација кандидата је написана систематично, јасним и разумљивим стилем на 223 странице. Садржи све неопходне делове научног рада који су организовани у 7 поглавља: увод; циљ; материјал и методе; резултати; дискусија; закључци; и литература. Дисертација садржи 56 слика, 25 графикана и 39 табела. Литература са 256 националних и страних библиографских јединица у складу је са важећим правилима за цитирање.</p>
<p><b>V ВРЕДНОВАЊЕ ПОЈЕДИНИХ ДЕЛОВА ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ:</b></p>
<p>1. <b>Наслов докторске дисертације је јасно и прецизно формулисан и у складу са садржајем рада.</b></p> <p>2. <b>Увод докторске дисертације</b> пружа најважније и адекватне податке о хистолошкој и функционалној организацији ткива јетре. Детаљно је објашњена синтеза, метаболизам и улога рецептора жучних киселина са приказом до сада упознатих и новооткривених улога жучних киселина. Дат је приказ механизма етиопатогенезе холестаза у патологији човека, као и у експерименталном моделу холестаза изазваном етиниестрадиолом. Концизно је објашњен појам оксидативног стреса и приказани основни реактивни облици кисеоника, као и компоненте система антиоксидативне одбране. У посебном поглављу наведени су тренутно водећи ставови о терминологији и механизмима ћелијске смрти, укључујући апоптозу као најзначајнији механизам.</p> <p><b>Увод је написан јасно, систематично и пружа свеобухватан увид у истраживану проблематику.</b></p> <p>3. <b>Циљеви истраживања</b> обухватили су анализу:</p> <p>а) утицаја урсодеоксихолне и монокетохолне киселине на телесну масу, гликемију и параметре јетрене функције у холестази и дијабетесу код лабораторијских пацова соја <i>Wistar</i>.</p> <p>б) утицаја урсодеоксихолне и монокетохолне киселине на пролиферацију хепатоцита у холестази и дијабетесу код лабораторијских пацова соја <i>Wistar</i>.</p>

в) утицаја урсодеокихолне и монокетохолне киселине на експресију протеинских продуката гена укључених у процес апоптозе у холестази и дијабетесу код лабораторијских пацова соја *Wistar*.

г) утицаја урсодеокихолне и монокетохолне киселине на експресију нуклеарног фарнезоид X рецептора у холестази и дијабетесу код лабораторијских пацова соја *Wistar*.

д) утицаја урсодеокихолне и монокетохолне киселине на оксидативни статус хепатоцита у холестази и дијабетесу код лабораторијских пацова соја *Wistar*.

**Циљеви рада су јасно изложени, прецизно формулисани и омогућују доношење конкретних закључака.**

4. **Материјал и методе** одговарају принципима методологије научно-истраживачког рада у медицини. Целокупно истраживање је одобрено од стране Етичке комисије за заштиту лабораторијских животиња Универзитета у Новом Саду. У овом поглављу су јасно и прецизно описани материјал и методе коришћени у раду. Поставка методологије је таква да се истраживање може поновити. Коришћене методе су референтне, адекватне, прихваћене и често коришћене у публикованим научним радовима. Изабране методе одговарају постављеним циљевима и омогућују добијање конкретних и квалитетних научних резултата. Примењене методе статистичке обраде података у потпуности су адекватне и примерене истраживачком задатку.

**Коришћени материјал и методе за испитивање су савремени и у складу са постављеним циљевима и задацима.**

5. **Резултати испитивања** подељени су у више целина због разумљивости и јасно демонстрирају претходно текстуално објашњене елементе у уводу рада. Резултати произилазе из примењене методологије уз коришћење савремених статистичких метода.

Резултати испитивања су уверљиво, прегледно и стручно приказани и обухватају анализу телесне масе и гликемије, као и биохемијску анализу параметара јетрене функције. У циљу испитивања оксидативног стреса испитивана је концентрација малонилалдехида као показатеља интензитета липидне пероксидације, као и активност антиоксидативних ензима у хомогенату ткива јетре. Наведени резултати приказани су табеларно и графички. Резултати хистолошких испитивања обухватили су прво квалитативну анализу ткива јетре (опис хистолошких промена на исечцима ткива бојеним ХЕ, ретикулин, *Mallory* и *PAS/AB* методом). Потом је представљен резултат имунохистохемијских бојења (*ki-67*, *p53*, *Bcl-2*, *Bcl-X*,

*Bax, FXR*) којима је испитивана пролиферација хепатоцита, маркери апоптозе и активност нуклеарног рецептора жучних киселина. Резултати хистолошких испитивања приказани су у виду фотографија хистолошких препарата високог квалитета као и семиквантитативним или квантитативним оценама експресије имунохистохемијских маркера, што је представљено табеларно и графички. Резултати су подељени у више целина због разумљивости, а графикони представљају адекватан приказ претходно текстуално објашњених података.

**Резултати произилазе из постулираних циљева и хипотеза рада, добијени су на основу примењене методологије. Приказани су прегледно, разумљиво и на начин примерен типу података.**

6. **Дискусија** је свеобухватна, јасно написана и подељена на мање целине у складу са дискутовањем конкретне теме истраживања. Аргументовано и критички су анализирани резултати истраживања и компарирани су са релевантним наводима из литературе. Литературни подаци су адекватно одабрани, актуелни и релевантни за извођење валидних закључака из проучаване проблематике. Гумачења резултата су заснована на савременим публикованим подацима других аутора који су изучавали сличну проблематику.

**Дискусија добијених резултата је исцрпна, научно утемељена, те указује на завидно познавање проучаване проблематике уз критички осврт у односу на актуелну литературу.**

7. **Закључци** су концизно представљени, јасни и прецизни. У потпуности су у складу са циљевима испитивања и правилно су изведени из добијених резултата. **Закључци су логично изведени из резултата истраживања, прегледно изнети и произилазе из добро постављених циљева и хипотеза, као и адекватно примењене адекватне методологије.**

8. **Литература – Коришћена литература је обимна, савремена и правилно одабрана према захтевима теме која се разматра.**

**Комисија позитивно оцењује све делове докторске дисертације.**

#### **VI СПИСАК НАУЧНИХ И СТРУЧНИХ РАДОВА КОЈИ СУ ОБЈАВЉЕНИ ИЛИ ПРИХВАЋЕНИ ЗА ОБЈАВЉИВАЊЕ НА ОСНОВУ РЕЗУЛТАТА ИСТРАЖИВАЊА У ОКВИРУ РАДА НА ДОКТОРСКОЈ ДИСЕРТАЦИЈИ**

Таксативно навести називе радова, где и када су објављени. Прво навести најмање један рад објављен или прихваћен за објављивање у часопису са ISI листе односно са листе министарства надлежног за науку када су у питању друштвено-хуманистичке науке или радове који могу

заменити овај услов до 01.јануара 2012. године. У случају радова прихваћених за објављивање, таксативно навести називе радова, где и када ће бити објављени и приложити потврду о томе.

### **M23**

1. Djolai M, Boskovic T, Djurdjevic S, Trivunic-Dajko S, Andrejic-Visnjic B, Rajovic R. Hemangioma of the uterine cervix associated with high-grade squamous intraepithelial lesion. *Vojnosanit Pregl* 2015;72(6):541-544.
2. Grebeldinger S, Radojcic B, Culafic J, Andrejic Visnjic B. Multiplication of the enterocyte mass by serosal patch technique. *Acta Veterinaria Beograd* 2015;65(2):162-174.
2. Andrejić B, Mijatović V, Samojlik I, Horvat O, Čalasan J, Đolai M. The influence of chronic intake of saccharin on rat hepatic and pancreatic function and morphology: gender differences. *Bosn J Basic Med Sci* 2013;13(2):94-9.
3. Djolai M, Andrejić B, Ivanov D. Lipoma of sigmoid colon. *Vojnosanit Pregl*. 2013;70:319-21.
4. Andrejić B, Božanić S, Šolajić N, Djolai M, Levakov A. Xanthomas of the stomach: a report of two cases. *Bosn J Basic Med Sci* 2012; 12 (2):127-129.
5. Vučković N, Andrejić B, Djolai M, Živojinov S, Šarčev K, Vučković D. Double primary tumors – renal cell carcinoma and duodenal mucinous adenocarcinoma. *Balkan Medical Journal* 2012;29(4):440-443.
6. Somer Lj, Andrejić B, Milošević P. Origin and pathohistological characteristics of Klatskin`s tumor: a case report and literature reviw. *Polish J Pathol* 2012; 63:65-70.
7. Andrejic B, Vučković N, Levakov A, Živojinov M. Extraocular sebaceous carcinoma. *HealthMED* 2012; 6:1351-1355.

### **M51**

1. Djolai M., Bošković T, Levakov A, Mocko – Kaćanski M, Andrejić B, Trivunić S. Patohistološke promene kod fetusa s mukoviscidozom. *Med Pregl*, 2012;65(1-2):65-67.
2. Crnobrnja V, Srdić B, Stokić E, Dujmović F, Andrejić B. Analiza učestalosti rizičnih oblika gojaznosti kod studenata novosadskog univerziteta. *Med Pregl*, 2012; 65(3-4):133-137.
3. Djolai M, Andrejić B, Ivanov D. Lipomas of gastrointestinal system. *Med Pregl* 2012; 65(5-6): 251-254.

### **M53**

1. Bibić Ž., Andrejić B. Depresivni poremećaji kardiovaskularnih bolesnika Instituta

za kardiovaskularne bolesti Vojvodine. *Eskulap* 2007;2(4):34-42.

- Andrejić B, Bibić Ž, Crnobrnja V. Gojaznost, veličina i rizična distribucija masne mase u populaciji Novog Sada. *Eskulap* 2007;1(2):35-36.

## **VII ZAKЉУЧЦИ ОДНОСНО РЕЗУЛТАТИ ИСТРАЖИВАЊА**

На основу добијених резултата истраживања формулисани су јасни закључци наведени у 7 тачака, редоследом који одговара постављеним циљевима:

- Урсодеоксихолна киселина и монокетохолна киселина помажу очување телесне масе у холестази и алоксанском дијабетесу код лабораторијских пацова соја *Wistar*.
- Урсодеоксихолна киселина и монокетохолна киселина значајно утичу на регулисање шећера у крви у алоксанском дијабетесу код лабораторијских пацова соја *Wistar*.
- Урсодеоксихолна киселина и монокетохолна киселина повољно утичу на параметре јетрене функције у холестази и алоксанском дијабетесу код лабораторијских пацова соја *Wistar*.
- Урсодеоксихолна киселина и монокетохолна киселина значајно повећавају пролиферацију хепатоцита у холестази и алоксанском дијабетесу код лабораторијских пацова соја *Wistar*.
- Урсодеоксихолна киселина и монокетохолна киселина не утичу значајно на експресију протеинских продукара гена укључених у процес апоптозе у холестази и алоксанском дијабетесу код лабораторијских пацова соја *Wistar*.
- Урсодеоксихолна киселина и монокетохолна киселина редукују експресију нуклеарног фарнесоид X рецептора у холестази и алоксанском дијабетесу код лабораторијских пацова соја *Wistar*.
- Урсодеоксихолна киселина и монокетохолна киселина у значајној мери појачавају ензимску антиоксидативну одбрану хепатоцита у холестази и алоксанском дијабетесу код лабораторијских пацова соја *Wistar*.

## **VIII ОЦЕНА НАЧИНА ПРИКАЗА И ТУМАЧЕЊА РЕЗУЛТАТА ИСТРАЖИВАЊА**

Експлицитно навести позитивну или негативну оцену начина приказа и тумачења резултата истраживања.

Кандидат је показао систематичан научно-истраживачки приступ у приказу резултата добијених истраживањем. Резултати истраживања у односу на постављене циљеве приказани су систематично, детаљно су обрађени и критички продискутовани. Висок квалитет фотографија хистолошких препарата и графички прикази и табеле доприносе прегледности резултата. Подаци добијени у току истраживања обрађени су и анализирани помоћу адекватних статистичких тестова.

**Изабрани начин приказа резултата истраживања, као и целокупно тумачење резултата начињеног истраживања су примерени, добро одабрани, као и прегледно и разложно предочени, те их Комисија оцењује позитивно.**

#### **IX КОНАЧНА ОЦЕНА ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ:**

Експлицитно навести да ли дисертација јесте или није написана у складу са наведеним образложењем, као и да ли она садржи или не садржи све битне елементе. Дати јасне, прецизне и концизне одговоре на 3. и 4. питање:

1. Да ли је дисертација написана у складу са образложењем наведеним у пријави теме

**Докторска дисертација је написана у складу са образложењем наведеним у пријави теме.**

2. Да ли дисертација садржи све битне елементе

**Докторска дисертација садржи све битне елементе научно-истраживачког рада на основу којих би се истраживање могло поновити.**

3. По чему је дисертација оригиналан допринос науци

Дисертација даје оригиналан научни допринос у области хистологије, фармакологије, патологије и биохемије,. До сада нису испитивани ефекти примене монокетохолне киселине у холестази, а ефекти у алоксанском дијабетесу су описани у свега неколико студија. Ни једна од студија која се бавила монокетохолном киселином није имала хистолошку верификацију резултата, као ни биохемијска испитивања утицаја на антиоксидативну одбрану. Такође, чињеница да је ефекат монокетохолне киселине компариран са шире примењеном урсодоксихолном киселином, објективизује и јасно говори о потенцијалима ове синтетске жучне киселине. Актуелност теме потврђују бројне студије спроведене у свету у последњих неколико година, са циљем испитивања и примене полусинтетских и синтетских жучних киселина и синтетских лиганда за нуклеарне рецепторе жучних киселина. Савремена истраживања ових ксенобиотика имају за циљ откривање једињења које би објединило хипогликемијски, цитопротективни и антиоксидативни ефекат. Иако нису још увек у потпуности јасни, механизми деловања оваквих једињења

<p>представљају централно поље истраживања на коме се темељи будућност савремене терапије холестатских поремећаја јетре и других метаболичких поремећаја, укључујући и шећерну болест. Хистолошка анализа употпунила је биохемијска испитивања, а семиквантитативна и квантитативна анализа дала је конкретне податке о утицају примењених жучних киселина. Добијени квантификовани подаци могу представљати полазну основу за даља истраживања и од изузетне су важности за поређење ефеката различитих једињења са до сада једином терапијски прихваћеном урсодеокихолном киселином.</p>
<p>4. Недостаци дисертације и њихов утицај на резултат истраживања</p> <p><b>Докторска дисертација не садржи формалне нити суштинске недостатке који би могли утицати на резултате истраживања.</b></p>
<p><b>X ПРЕДЛОГ:</b></p>
<p>На основу укупне оцене дисертације, комисија предлаже:</p>
<p>На основу позитивног вредновања свих појединих делова, као и укупне позитивне оцене докторске дисертације, <b>Комисија за оцену докторске дисертације, предлаже да се докторска дисертација кандидата асист. др Бојане Андрејић Вишњић, под насловом „Утицај синтетске и природне жучне киселине на оксидативни стрес и апоптозу хепатоцита“ прихвати, и да се покрене поступак за јавну одбрану.</b></p>

датум:

ПОТПИСИ ЧЛАНОВА КОМИСИЈЕ

---

Проф. др Кармен Станков, ванредни професор  
Медицинског факултета у Новом Саду,  
Универзитета у Новом Саду

---

Проф. др Душан Лалошевић, редовни професор  
Медицинског факултета у Новом Саду,  
Универзитета у Новом Саду

---

Проф. др Зоран Шегрт, ванредни професор  
Медицинског факултета Војномедицинске академије,  
Универзитета Одбране у Београду