

МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ

ИЗВЕШТАЈ О ОЦЕНИ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

| |
|--|
| I ПОДАЦИ О КОМИСИЈИ |
| <p>1. Датум и орган који је именовao комисију</p> <p>24.01.2019. године, Наставно-научно веће Медицинског факултета Универзитета у Новом Саду</p> <p>2. Састав комисије са назнаком 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. Проф. др Срђан Бурђевић, редовни професор, 22.12.2010. Гинекологија и акушерство, Медицински факултет, Универзитет у Новом Саду</p> <p>2. Др Јан Суђи, Научни сарадник, 27.11.2018. Медицинске науке-медицина, Медицински факултет, Универзитет у Новом Саду</p> <p>3. Проф. др Јелена Пураћ, ванредни професор, Молекуларна биологија, 01.07.2015. Природно-математички факултет, Универзитет у Новом Саду</p> |
| II ПОДАЦИ О КАНДИДАТУ |
| <p>1. Име, име једног родитеља, презиме: Марија (Драган) Јелић</p> <p>2. Датум рођења, општина, држава: 04.11.1985., Нови Сад, Србија</p> <p>3. Назив факултета, назив студијског програма дипломских академских студија – мастер и стечени стручни назив</p> <p>Медицински факултет Универзитета у Новом Саду, Основне студије фармације, Дипломирани фармацеут</p> <p>4. Година уписа на докторске студије и назив студијског програма докторских студија</p> <p>2017., Докторске академске студије смер клиничка истраживања</p> <p>5. Назив факултета, назив магистарске тезе, научна област и датум одбране: /</p> <p>6. Научна област из које је стечено академско звање магистра наука: /</p> |
| III НАСЛОВ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ: |
| Испитивање 8-хидрокси-2-деоксигуанозина, продуката липидне пероксидације и активности антиоксидативних ензима код преканцерозних лезија и у карциному грлића материце |
| IV ПРЕГЛЕД ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ: |
| Докторска дисертација кандидата Марије Јелић је написана систематично, јасним и разумљивим стилем на 109 страница. Садржи све неопходне делове научног рада који су организовани у 7 поглавља: увод, циљеви рада, материјал и методе, резултати, дискусија, закључак и референце. Дисертација садржи 5 слика, 18 графикона и 20 табела. Литература са 187 референци у складу је са |

важећим правилима за цитирање. На почетку докторске дисертације дата је кључна документација са изводом на српском и енглеском језику.

V ВРЕДНОВАЊЕ ПОЈЕДИНИХ ДЕЛОВА ДОКТОРСKE ДИСЕРТАЦИЈЕ:

Наслов докторске дисертације је јасно и прецизно формулисан, у складу са садржајем истраживања.

Поглавље **Увод** је написано систематично са детаљним прегледом савремених сазнања о изучаваној проблематици. У уводу докторске дисертације кандидат најпре даје основне податке о реактивним кисеоничним врстама, антиоксидативним ензимима и њиховом међусобном односу. Након тога, дат је детаљан приказ процеса оксидативне модификације липида и ДНК, а анализирана је и веза између оксидативног стреса и карциногенезе. Увод обухвата и етиологију карцинома грлића материце, епидемиологију, патолошке промене на грлићу материце и терапију. На крају увода, аутор се осврће на узајамно дејство оксидативног стреса и инфекције хуманим папилома вирусом (ХПВ) и последично, карциногенезе. Литературни преглед у оквиру увода је актуелан и опсежан.

Комисија сматра да увод пружа савремен и свеобухватан приказ проблематике којом се истраживање бави. Указано је на уочени проблем и на детаље који још нису разјашњени. Дефинисано је подручје истраживања и прецизно су објашњени разлози истраживања.

У поглављу **Циљеви рада** јасно су дефинисани основни задаци истраживања који омогућују доношење конкретних закључака. У складу са поставком експерименталног дела доктората, основни циљеви истраживања су били да се испита да ли постоје разлике између контролне групе (здравих жена), пацијенткиња са преинвазивним лезијама на грлићу материце (HSIL), пацијенткиња са локално ограниченим (FIGO Ia-Ib) и пацијенткиња са локално узнапредовалим тумором грлића материце (IIa-IV) у показатељима оштећења ДНК, показатељима оксидативног стреса, показатељима антиоксидативне одбране. Поред тога, циљ рада је био да упореде вредности наведених показатеља унутар групе пацијенткиња са локално ограниченим карциномом грлића материце између две подгрупе-са ниским и високим ризиком од релапса болести. Такође, у раду је корелиран ниво наведених параметара са релапсом болести.

Комисија сматра да су циљеви истраживања јасно и прецизно дефинисани, те у потпуности усклађени са формулацијама наведеним у пријави теме докторске дисертације.

Материјал и методе одговарају принципима методологије научно-истраживачког рада и принципима добре клиничке и лабораторијске праксе. Методологија је јасно и прецизно описана у раду. Истраживање је изведено на Клиници за оперативну онкологију, одељење за гинекологију на Институту за онкологију Војводине, Лабораторији Института за онкологију Војводине, Заводу за фармацију Медицинског факултета у Новом Саду и Заводу за здравствену заштиту радника Нови Саду периоду од 2013. године до 2017. године. Од испитаница прикупљани су узорци крви и урина, припремљени на адекватан начин и чувани на -80° до анализа. Активност ензима антиоксидативне заштите, као и интензитет липидне пероксидације одређивани су спектрофотометријским методама, а концентрација 8-OHdG одређивана је гасном хроматографијом уз масену детекцију. За спровођење истраживања је добијена сагласност Етичког одбора Института за онкологију Војводине.

Комисија сматра да су примењене методе истраживања описане јасно и детаљно чиме се у потпуности омогућава поновљивост истраживања. Изабране методе статистичке обраде података у потпуности су адекватне и примерене истраживачком задатку. Комисија сматра да је избор коришћених метода испитивања адекватан што обезбеђује добијање поузданих резултата у складу са постављеним циљевима дисертације.

Резултати испитивања су уверљиво, прегледно и стручно приказани табеларно и графички. Сви табеларни и графички прикази праћени су јасним текстуалним тумачењима. Резултати су подељени у више целина због разумљивости и јасно демонстрирају претходно текстуално објашњене елементе. Резултати произлазе из примењене методологије уз коришћење адекватних статистичких метода. Добијени резултати у оквиру ове дисертације дају оригиналан допринос разумевању међусобних разлика између контролне групе, пацијенткиња са преканцерозним лезијама на грлићу материце, пацијенткиња са локално ограниченим и пацијенткиња са локално унапредовалим тумором грлића материце у показатељима оштећења ДНК, показатељима оксидативног стреса, показатељима антиоксидативне одбране, као и разликама у наведеним показатељима између подгрупа са ниским и високим ризиком од релапса болести. Такође, резултати дају допринос разумевању односа наведених параметара и релапса болести.

Комисија сматра да су резултати у овој дисертацији приказани на систематичан и прегледан начин, логичним редоследом и да су свеобухватни и јасни за интерпретацију.

Дискусија је свеобухватна и јасно написана, објективно анализира приказане резултате, по редоследу који је логичан, тако да представља хармоничну целину. Кандидат аргументовано и критички анализира резултате истраживања и компарира их са релевантним наводима из литературе. Литературни подаци су адекватно одабрани, актуелни и релевантни за извођење валидних закључака из проучаване проблематике. Коментари и тумачења резултата су логични. Дискусија добијених резултата је исцрпна, научно утемељена, те указује на завидно познавање проучаване проблематике уз критички осврт у односу на актуелну литературу.

Комисија сматра да је дискусија добијених резултата исцрпна, правилно и критички постављена и уверљива. Прецизно су истакнуте сличности и разлике између резултата добијених у дисертацији и резултата из литературе.

У поглављу **Закључак**, на основу добијених резултата и дискусије изведени су јасни и концизни, научно засновани и поуздани закључци.

Комисија сматра да закључци произлазе из постављених циљева, примењене методологије и резултата истраживања.

Поглавље **Литература** садржи списак 187 литературних навода цитираних по Ванкуверским правилима на прописан начин. Избор референци је актуелан и примерен тематици која је предмет ове дисертације.

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

Jelić M, Mandić A, Kladar N, Sudji J, Božin B, Srdjenović B. Lipid Peroxidation, Antioxidative Defense and Level of 8-Hydroxy-2-Deoxyguanosine in Cervical Cancer Patients. *J Med Biochem*. 2018; 37(3): 336-45. (M23)

Jelic MD, Mandic AD, Maricic SM, Srdjenovic BU. Oxidative stress and its role in cancer. *J Can Res Ther* 2018;XX:XX-XX. DOI: 10.4103/jcrt.JCRT_862_16

| | |
|--|--|
| VII ЗАКЉУЧЦИ ОДНОСНО РЕЗУЛТАТИ ИСТРАЖИВАЊА | |
| <p>Након спроведених испитивања и анализе добијених резултата, могу се донети следећи закључци:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Постоје статистички значајне разлике између контролне групе (здравих жена), пацијенткиња са преканцерозним лезијама на грлићу материце (HSIL), пацијенткиња са локално ограниченим (FIGO Ia-Ib) и пацијенткиња са локално унапредовалим тумором грлића материце (IIa-IV) у показатељима оштећења ДНК, показатељима оксидативног стреса, показатељима антиоксидативне одбране (ензима супероксид дисмутазе, каталазе, глутатион-S-трансферазе). Нису показане разлике у активности ензима глутатион пероксидазе и глутатион редуктазе. • Није било разлика у испитиваним параметрима између две подгрупе са ниским и високим ризиком од релапса болести. • Показано је да постоји корелација између активности ензима каталазе и глутатион-S-трансферазе и релапса болести. | |
| VIII ОЦЕНА НАЧИНА ПРИКАЗА И ТУМАЧЕЊА РЕЗУЛТАТА ИСТРАЖИВАЊА | |
| <p>Експлицитно навести позитивну или негативну оцену начина приказа и тумачења резултата истраживања.</p> <p>Кандидат Марија Јелић је показала систематичан научно-истраживачки приступ анализи великог броја добијених резултата. Резултати истраживања у односу на постављене циљеве приказани су систематично, детаљно су обрађени и критички продискутовани. Графички прикази и табеле доприносе прегледности резултата. Подаци добијени у току истраживања обрађени су и анализирани помоћу адекватних статистичких тестова. Добијени резултати су јасно тумачени на основу најновијих доступних научних сазнања, на прикладан начин анализирани и логички повезани са литературним наводима.</p> <p>Комисија позитивно оцењује начин приказа и тумачења резултата истраживања.</p> | |
| IX КОНАЧНА ОЦЕНА ДОКТОРСKE ДИСЕРТАЦИЈЕ: | |
| <p>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:</p> | |
| 1. | <p>Да ли је дисертација написана у складу са образложењем наведеним у пријави теме</p> <p>Докторска дисертација је написана у потпуности у складу са предложеним испитивањима и образложењем наведеним у пријави теме.</p> |
| 2. | <p>Да ли дисертација садржи све битне елементе</p> <p>Докторска дисертација садржи све битне елементе оригиналног научног рада на основу којих би се истраживање могло поновити. Рад је написан концизно и разумљиво, и резултат је самосталног истраживања кандидата.</p> |
| 3. | <p>По чему је дисертација оригиналан допринос науци</p> <p>Докторска дисертација даје оригиналан научни допринос из области оксидативног стреса и његове улоге у развоју карцинома грлића материце. У раду је доказан висок степен липидне пероксидације, висок ниво 8-OHdG и активности антиоксидативних ензима у одмаклом стадијуму карцинома грлића материце. Нивои 8-OHdG и производа липидне пероксидације,</p> |

| |
|--|
| <p>као и активности антиоксидативних ензима помажу тачнијем сврставању пацијенткиња у одређене групе, а следствено и бржем одабиру одговарајућег лечења. На основу добијених резултата закључује се да је могуће користити наведене биомаркере као дијагностичке маркере код пацијенткиња са карциномом грлића материце. Осим тога, показано је да параметри оксидативног стреса имају одређену предиктивну вредност на исход болести пацијенткиња са узнапредовалим цервикалним карциномом након конкомитантне хеморадиотерапије.</p> <p>Савремена сазнања о улози оксидативног стреса у развоју карцинома грлића материце су на ниском нивоу, а резултати ове дисертације су утврдили његов значајан утицај. Поред тога, показано је да су активности ензима каталазе и глутатион-S-трансферазе предиктори рекурентности болести код дефинисаних пацијенткиња.</p> |
| <p>4. Недостаци дисертације и њихов утицај на резултат истраживања</p> <p>Докторска дисертација не садржи формалне нити суштинске недостатке који би могли утицати на резултате истраживања.</p> |
| <p>X ПРЕДЛОГ:</p> |
| <p>На основу укупне оцене дисертације, комисија предлаже:</p> |
| <p>- да се докторска дисертација под називом " Испитивање 8-хидрокси-2-деоксигуанозина, продуката липидне пероксидације и активности антиоксидативних ензима код преканцерозних лезија и у карциному грлића материце " прихвати, а кандидату Марији Јелић одобри одбрана.</p> |

датум: 27.02.2019.

Чланови Комисије

Проф. др Срђан Ђурђевић
- председник комисије -

Др Јан Суђи
- члан комисије -

Проф. др Јелена Пураћ
- члан комисије -

НАПОМЕНА: Члан комисије који не жели да потпише извештај јер се не слаже са мишљењем већине чланова комисије, дужан је да унесе у извештај образложење односно разлоге због којих не жели да потпише извештај.