

## 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)

<b>I ПОДАЦИ О КОМИСИЈИ</b>
<p>1. Датум и орган који је именовео комисију</p> <p>04. 03. 2022., 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. <b>др Иван Чапо</b>, ванредни професор, Хистологија и ембриологија, 12.07.2021., Медицински факултет Нови Сад, Универзитета у Новом Саду</p> <p>2. <b>др Небојша Кладар</b>, доцент, Фармакогнозија са фитотерапијом, 15.09.2020., Медицински факултет Нови Сад, Универзитета у Новом Саду</p> <p>3. <b>др Невена Јерemiћ</b>, ванредни професор, Фармацеутска хемија, 11.02.2022., Факултет медицинских наука, Универзитет у Крагујевцу</p>
<b>II ПОДАЦИ О КАНДИДАТУ</b>
<p>1. Име, име једног родитеља, презиме:</p> <p>Видосава, Миодраг, Петровић</p> <p>2. Датум рођења, општина, држава:</p> <p>24. 01. 1964., Силбаш, Бачка Паланка, Република Србија</p> <p>3. Назив факултета, назив студијског програма дипломских академских студија – мастер стечени стручни назив</p> <p>Фармацеутски факултет, Универзитета у Београду, студије фармације, дипломирани фармацеут</p> <p>4. Година уписа на докторске студије и назив студијског програма докторских студија</p> <p>2012, Докторске академске студије клиничке медицине</p> <p>5. Назив факултета, назив магистарске тезе, научна област и датум одбране:</p> <p>/</p>

<p>6. Научна област из које је стечено академско звање магистра наука:</p> <p>/</p>
<p><b>III НАСЛОВ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ:</b></p> <p><b>Одређивање антитуморске и хепатопротективне активности рена <i>in vitro</i> и <i>in vivo</i></b></p>
<p><b>IV ПРЕГЛЕД ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ:</b></p> <p>Докторска дисертација Видосаве Петровић садржи поглавља:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Увод (стр. 1-2)</li> <li>2. Општи део (стр. 3-28)</li> <li>3. Циљеви и хипотезе истраживања (стр. 29-30)</li> <li>4. Материјал и методе (стр. 31-42)</li> <li>5. Резултати (стр. 43-84)</li> <li>6. Дискусија (стр. 85-115)</li> <li>7. Закључак (стр. 116-117)</li> <li>8. Литература (стр. 118-139)</li> <li>9. Прилози (стр. 140-150)</li> </ol> <p>Дисертација је написана на 150 страна, А4 формата, садржи 13 слика, 12 табела, 49 графикана и 319 литературних навода. На почетку докторске дисертације дата је кључна документација са изводом на српском и енглеском језику.</p>
<p><b>V ВРЕДНОВАЊЕ ПОЈЕДИНИХ ДЕЛОВА ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ:</b></p>
<p>У поглављу <b>Увод</b> укратко је приказан циљ и значај истраживања као и методологија која је употребљена за студију. Кроз кратке црте указано је на добијене резултате и потврду хипотеза које су биле произишле из постављених циљева.</p> <p>У поглављу <b>Хипотезе и циљеви истраживања</b> јасно су дефинисани основни задаци истраживања. Као први циљ постављено је испитивање ефекта сока и екстракта корена рена на раст туморских ћелија у <i>in vitro</i> условима. У циљу испитивања безбедности препарата, као други, постављено је испитивање хепатотоксичног потенцијала сока и екстракта корена у <i>in vitro</i> условима. Трећи и четврти циљ се односе на испитивања у <i>in vivo</i> условима и то антитуморског ефекта сока и екстракта корена као и хепатопротективни ефекат наведених препарата.</p> <p>Поглавље <b>Општи део</b> се састоји из шест целина. У првој целини описане су морфолошке карактеристике и историјски осврт на <i>Armoracia rusticana</i>, Brassicaceae. Представљен је осврт на таксономску класификацију унутар рода <i>Armoracia</i> и фитохемијски састав са детаљним акцентом на присуство глукозинолата и полифенола. У другој целини детаљно су описане и приказане реактивне кисеоничне и азотне врсте. У трећој целини приказане су карактеристике оксидативног стреса и детаљни приказ оксидативног оштећења липида, протеина и ДНК. Четврта целина обухвата опис механизма антиоксидативне заштите и антиоксидативне системе са освртом на ензимске и неензимске антиоксиданте. У петој целини обрађен је утицај реактивних кисеоничних радикала на малигну трансформацију ћелије док је у шестом поглављу обрађен значај апоптозе, њени механизми као и карактеристике интринзичког и екстринзичког пута којима се она спроводи.</p> <p>У поглављу <b>Материјал и методе</b> детаљно су изнесени и описани материјал и методе употребљени у истраживању. На почетку поглавља дат је детаљан опис коришћених хемикалија у истраживању и култура ћелија (карцином грлића материце (HeLa), аденокарцином дојке (MCF7 и MDA-MB-231), аденокарцином дебелог црева (HT-29), аденокарцином плућа (A549), аденокарцином простате (PC-3), карцином коже (Hs 294T), карцином јетре (Hep G2), карцином јетре пацова (H-4-II-E) и</p>

нормалне феталне ћелије фибробласта плућа (MRC-5). У оквиру фитохемијског испитивања екстракта и сока корена описана је припрема екстракта, идентификација и квантификација полифенолних једињења техником високоефикасне течне хроматографије. По припреми препарата приступило се *in vivo* делу истраживања којим је утврђен интензитет ћелијског раста Сулфородамин Б (СРБ) методом као и одређивање механизма ћелијске смрти ЕЛИСА техником. У завршном делу поглавља описана је процедура одабира експерименталних јединки, формирање група и припреме адекватне ћелијске културе (*Ehrlich*-овог асцитног карцинома - ЕАК). Приказан је поступак методологије испитивања антитуморског и хепатопротективног ефекта екстракта и сока корена рена у претретману  $CCl_4$ . Том приликом вршено је праћење раста тумора (волумен асцита ЕАК), броја туморских ћелија, ћелијске вијабилности као и биохемијских параметара оксидативног стреса у ћелијама ЕАК. Сви добијени резултати су били подвргнути приказаној детаљној статистичкој анализи.

Поглавље **Резултати и дискусија** је подељено у четири целине, садржи 34 табеле и 97 слика. Приказ и тумачење резултата дати су на прегледан и методолошки разумљив начин. Приказана је антипролиферативна активност екстракта и сока корена рена са најизраженијим деловањем на туморске ћелије дојке и плућа. Оно што се издваја јест и снажан ефекат сока (Ј9) и хлороформског екстракта сока (Е4) на процес индукције некрозе. Повећање оксидативних карактеристика ћелија ЕАК уочено је код примене и екстракта и сока корена рена. Са друге стране претретман животиња кореном рена (Ј9) и постретман хлороформским екстрактом пулпе (Е2) и дихлорметанским екстрактом сока (Е3) условило је значајно повећање активности супероксид дисмутазе, ксантин оксидазе, глутатион пероксидазе, глутатион редуктазе као и интензитета липидне пероксидације и смањење активности каталазе и нивоа глутатиона. Ефекти екстракта и сока корена рена на оксидативни стрес код хепатотоксичног оштећења јетре индукован  $CCl_4$  испитани су мерењем параметара антиоксидативне активности и биохемијских параметара функције јетре. Претретмани соком корена рена утицали су на повећање активности каталазе, супероксид дисмутазе, глутатион редуктазе као и на значајно смањење активности ксантин оксидазе, глутатион пероксидазе и интензитета липидне пероксидације у односу на групу животиња третирану са  $CCl_4$ .

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

Поглавље **Литература** садржи списак 319 литературних навода цитираних на правилан начин. Избор референци је актуелан и примерен тематици која је предмет ове дисертације.

У поглављу **Прилози** дати су додатни подаци који поткрепљују садржај поглавља Општи део и Материјал и методе, као и резултате наведене у поглављу Резултати и дискусија.

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

Истраживања која су урађена у оквиру докторске дисертације, верификована су у следећим публикацијама:

Радови објављени у часопису - **M23**

Petrović V, Četojević-Simin D, Milanović M, Vulić J, Milić N. Polyphenol rich horseradish root extracts and juice: In vitro antitumor activity and mechanism of action. *Vojnosanitetski preglad* 2021;78(7):745-754.

## **VII ЗАКЉУЧЦИ ОДНОСНО РЕЗУЛТАТИ ИСТРАЖИВАЊА**

Резултати спроведеног истраживања су указали на значајну присутност фенолних и флавоноидних једињења у дихлорметанском екстракту пулпе корена и сока корена рена, превасходно галне киселине и катехина. Дихлорметански и хлороформски екстракти пулпе и сока рена, као и сок рена су показали најснажнију *in vitro* антипролиферативну активност према већини испитаних ћелијских линија (H-4-II-E, HeLa, MRC-5, MCF7) индукујући некрозу као механизам ћелијске смрти. *In vivo* испитивања су показала да пост-третамани хлороформским екстрактом пулпе и дихлорметанским екстрактом сока рена индукују оксидативни стрес у ћелијама *Ehrlich*-овог асцитног карцинома што указује на потенцијалну антитуморску активност. Са друге стране, претретман експерименталних животиња (којима су накнадно имплантиране ћелије *Ehrlich*-овог асцитног карцинома) соком корена рена спречава формирање велике запремине асцита указујући на потенцијалну хемопревентивну активност. Такође, хлороформски екстракт пулпе, дихлорметански екстракт сока, као и сок корена рена доводе до повећања активности антиоксидантних ензима (супероксид дисмутазе и каталазе), смањење активности ксантин оксидазе и одржавања нивоа глутатиона код експерименталних животиња са повећаним оксидативним стресом индукованим третманом са CCl<sub>4</sub>. Уочено смањење активности AST и ALT, као и концентрације укупних билирубина указује на обнављање функције јетре.

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

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

Кандидат Видосава Петровић, дипл. фарм., је у потпуности успешно обавио истраживања која су била предвиђена планом у пријави теме докторске дисертације. Добијени резултати истраживања су систематично и прегледно приказани, логичним редоследом. Дискусија је заснована на добром познавању истраживане научне области. Интерпретирани резултати и тумачења су у складу са релевантним литературним наводима, повезани су у целину са теоријским поставкама рада. Комисија начин приказа и тумачења резултата истраживања оцењује позитивном оценом.

### **IX КОНАЧНА ОЦЕНА ДОКТОРСKE 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

Дисертација је написана у потпуности у складу са предложеним испитивањима и образложењем наведеним у пријави теме.

2. Да ли дисертација садржи све битне елементе

Дисертација садржи све битне елементе оригиналног научног рада неопходне за разумевање обрађене теме и добијених резултата.

3. По чему је дисертација оригиналан допринос науци

Може се закључити да је детектовано снажно и неселективно антипролиферативно дејство *in vitro* хлороформских и дихлорметанских екстраката и сока корена рена, са некрозом као основним механизмом индуковане ћелијске смрти. Резултати добијени у *in vivo* испитивањима указали су да сок корена рена (J9), хлороформски екстракт пулпе (E2) и дихлорметански екстракти сока (E3) испољавају потенцијалну антитуморску активност према ћелијама ЕАК, као и потенцијалну антиоксидантну и хепатопротективну активност превенирајући оштећења јетре индукована хепатотоксичним CCl<sub>4</sub>.

4. Недостаци дисертације и њихов утицај на резултат истраживања

Недостаци дисертације нису уочени.

<b>X ПРЕДЛОГ:</b>
На основу укупне оцене дисертације, комисија предлаже:
- да се докторска дисертација под називом „Одређивање антитуморске и хепатопротективне активности рена <i>in vitro</i> и <i>in vivo</i> “ прихвати, а кандидату дипл. фарм. Видосави Петеровић одобри одбрана.

датум: 02. 05. 2022.

Чланови Комисије:

1. др **Иван Чапо**, председник  
ванредни професор, Медицински факултет,  
Универзитета у Новом Саду

---

2. др **Небојша Кладар**, члан  
доцент, Медицински факултет,  
Универзитета у Новом Саду

---

3. др **Невена Јерemiћ**, члан,  
ванредни професор, Факултет медицинских наука,  
Универзитет у Крагујевцу

---

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.

**ИЗВЕШТАЈ СЕ ПОДНОСИ У 10 ПРИМЕРАКА**

**(два извештаја са оригиналним потписима)**

**КАНДИДАТ ЈЕ ОБАВЕЗАН ДА ДОСТАВИ ИЗВЕШТАЈ И У ЕЛЕКТОРНСКОЈ ФОРМИ**

**У PDF формату на ЦД-у**

**НАПОМЕНА: Уз извештаје студенти морају да предају и попуњен образац бр. 7 у два примерка и на ЦД-у у PDF формату**