

## ИЗВЕШТАЈ О ОЦЕНИ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

### ПОДАЦИ О КАНДИДАТУ

|                                    |                           |
|------------------------------------|---------------------------|
| Презиме, име једног родитеља и име | Величков Ивана Александра |
| Датум и место рођења               | 13.11.1979. у Нишу        |

### Основне студије

|                   |                     |
|-------------------|---------------------|
| Универзитет       | Универзитет у Нишу  |
| Факултет          | Медицински факултет |
| Студијски програм | медицина            |
| Звање             | доктор медицине     |
| Година уписа      | 1998/99             |
| Година завршетка  | 2006.               |
| Просечна оцена    | 9.51                |

### Мастер студије, магистарске студије

|                      |  |
|----------------------|--|
| Универзитет          |  |
| Факултет             |  |
| Студијски програм    |  |
| Звање                |  |
| Година уписа         |  |
| Година завршетка     |  |
| Просечна оцена       |  |
| Научна област        |  |
| Наслов завршног рада |  |

### Докторске студије

|                           |                      |
|---------------------------|----------------------|
| Универзитет               | Универзитет у Нишу   |
| Факултет                  | Медицински факултет  |
| Студијски програм         | молекуларна медицина |
| Година уписа              | 2007/08              |
| Остварен број ЕСПБ бодова | 181                  |
| Просечна оцена            | 10.00                |

### НАСЛОВ ТЕМЕ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

|                                                                 |                                                                                                                                   |
|-----------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Наслов теме докторске дисертације                               | Интерстицијалне ћелије Кахала у гастроинтестиналном тракту пацова са дијабетесом мелитусом изазваним стрептозотоцин-никотинамидом |
| Име и презиме ментора, звање                                    | Горан Раденковић, ванредни професор                                                                                               |
| Број и датум добијања сагласности за тему докторске дисертације | НСВ-8/19-01-007/17-013, у Нишу 08.09.2017.                                                                                        |

### ПРЕГЛЕД ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

|                              |                                              |
|------------------------------|----------------------------------------------|
| Број страна                  | 151                                          |
| Број поглавља                | 7                                            |
| Број слика (шема, графикона) | 50 (43 шема и микрофотографија, 7 графикона) |
| Број табела                  | 17                                           |
| Број прилога                 | /                                            |

**ПРИКАЗ НАУЧНИХ И СТРУЧНИХ РАДОВА КАНДИДАТА  
који садрже резултате истраживања у оквиру докторске дисертације**

| Р. бр. | Аутор-и, наслов, часопис, година, број волумена, странице                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Категорија       |
|--------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|
| 1      | <p><i>Veličkov Aleksandra, Mitrović Olivera, Djordjević Branka, Sokolović Dušan, Živković Vladimir, Veličkov Asen, Pantović Vukica, Urih Nataša, Radenković Goran. The effect of bilberries on diabetes-related alterations of interstitial cells of Cajal in the lower oesophageal sphincter in rats. Histol Histopathol 2017; 32(6):639-647.</i></p> <p>Циљ ове студије био је испитати промене броја, дистрибуције и морфологије интерстицијалних ћелија Кахала (ИЋК) у доњем езофагеалном сфинктеру код стрептозотоцин-никотинамидом изазваног дијабетеса мелитуса код пацова. Поред тога, истраживно је присуство и морфологија интерстицијалних ћелија Кахала код пацова са истим типом дијабетеса третираним екстрактом боровнице, имајући у виду већ доказан хипогликемијски ефекат овог екстракта. Сви узорци кардије пацова имунохистохемијски су обрађивани <i>C-kit</i>, десмин и NSE антителима ради обележавања ИЋК, глатко-мишићних ћелија и нервних структура мишићног зида кардије пацова. Резултати истраживања показали су смањење броја интрамукуларних ИЋК-а са дисконтинуитетом и губитаком веза између ИЋК-а код пацова са дијабетесом изазваним стрептозотоцин-никотинамидом и у групи пацова третираних боровницом. Показано је да екстракт боровнице има хипогликемијски ефекат, али без икаквих заштитних ефеката на ИЋК у кардији дијабетичких пацова.</p> | M22<br>IF: 2.025 |
| 2      | <p><i>Veličkov A, Radenković G, Petrović V, Veličkov A. Diabetic alteration on Interstitial cells of Cajal. Acta Medica Medianae. DOI 10.5633/amm.2017.0416 у штампи</i></p> <p>Циљ овог рада је да резимира актуелне податке о морфолошким и патохистолошким карактеристикама интерстицијалних ћелија Кахала и њихових подтипова у гастроинтестиналном тракту код пацијената са дијабетесом и паралелним животињским експерименталним моделима. У раду су разматрани поремећаји мотилитета гастроинтестиналног тракта узроковани губитком или променама интерстицијалних ћелија Кахала у дијабетесу (повећани тонус доњег езофагеалног сфинктера, дисаритмије желуца и гастропареза, спори интестинални транзит и фекална инконтиненција), и дискутовани механизми настанка дијабетесне гастроентеропатије. У раду су предложени и могући механизми поремећаја интерстицијалних ћелија Кахала у дијабетесу, који су мултифакторијални, комплексни и обухватају повећан оксидативни стрес, редуковане факторе раста, промене интраћелијске сигнализације и регулаторних фактора.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | M52              |
| 3      | <p><i>Velickov IA, Radenkovic G, Petrovic V, Ristic Petrovic A, Stojnev S. Alterations of interstitial cells of Cajal (ICC) in the rat colon in diabetes. Virchows Arch 2017; 471 (Suppl 1):S193. PS-13-088. The 29th Congress of the European Society of Pathology, September 2-6th 2017, RAI Amsterdam, The Netherlands.</i></p> <p>Циљ овог рада је утврђивање дистрибуције и морфологије интерстицијалних ћелија Кахала (ИЋК) у колону пацова са дијабетесом мелитусом изазваним стрептозотоцин-никотинамидом користећи имунохистохемијске и морфометријске методе. Материјал се састојао од 12 проксималних и дисталних узорака колона пацова (дијабетична група и контролна група, n = 6 по групи). Имунохистохемијски преглед је обављен помоћу детектовања кит-полимера (Ц-кит). Резултати показују да је у проксималном и дисталном колону пацова са дијабетесом мелитусом смањен број интрамукуларних и миентеричних ИЋК, али без промена субмукозних ИЋК. Губитак ИЋК мрежа око ганглиона мијентеричног плексуса може играти главну улогу у поремећајима перисталтике.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | M34<br>IF: 2.613 |
| 4      | <p><i>Velickov A, Radenkovic Goran, Djordjevic Branka, Petrovic Vladimir, Jovic Marko, Velickov V Asen. Interstitial cells of cajal distribution throughout pyloric region of diabetes rat. Zbornik radova V kongresa anatomskog drustva Srbije sa medjunarodnim učešćem Novi Sad 2016, Универзитет у Новом Саду: pp. 89 - 89, Србија, 8. - 10. Sep, 2016</i></p> <p>Циљ ове студије био је да истражи дистрибуцију интерстицијалних ћелија Кахала (ИЋК) код дијабетеса упоређивањем морфолошких и имунохистохемијских карактеристика ИЋК у контроли и не инсулин-зависним дијабетесом мелитусом изазваним стрептозотоцин-никотинамидом у пилорусном региону пацова. Материјал се састојао од 12 узорака желуца пацова са дијабетесом (6) и контролне групе (6). Имунохистохемијски преглед је обављен помоћу детектовања кит-полимера (Ц-кит). Резултати рада су показали да је у пилорусу дијабетичких пацова интрамукуларни подтип ИЋК веома ретко присутни и да линеарне ћелијске везе између ових ћелија потпуно недостају, али није било промена код ментеричких ИЋК. Губитак мреже интрамукуларних ИЋК може играти главну улогу у патогенези дијабетичке гастропарезе. Како су ИЋК имају улогу у сензорној иннервацији и генерисању перисталтичких контракција, они могу држати кључ за напредак у развоју ефикаснијих третмана дијабетесне гастроентеропатије.</p>             | M64              |
| 5      | <p><i>Aleksandra Velickov, Radenković Goran, Đorđević Branka, Živković Nikola, Radovanović Aleksandra, Veličkov Asen. Loss of intramuscular interstitial cells of cajal in streptozotocin-nicotinamide noninsulin-dependent diabetes mellitus rat cardia. Симпозијум клиничке и функционалне анатомије: Зборник радова, Нови Сад 2013 pp. 36 - 36, Србија, 13. - 14. Sep, 2013.</i></p> <p>Циљ овог рада био је испитивање дистрибуцију интерстицијалних ћелија Кахала (ИЋК) у доњем езофагеалном сфинктеру код дијабетеса упоређивањем морфолошких и имунохистохемијских карактеристика ИЋК-а у контролној и пацова са поремећеном толеранцијом глукозе. Материјал се састојао од 12 узорака кардије пацова (6) и контролне групе (6). Резултати су показали да је гликемија повећани код пацова са поремећеном толеранцијом глукозе (<math>8,44 \pm 7,071</math> ммол Л) у поређењу са контролама (<math>5,6 \pm 0,3</math> ммол Л). Код пацова са поремећеном толеранцијом глукозе смањене су густине ИЋК-интрамукуларног типа, а такође долази до губитка ћелијских веза између ових ћелија, што има пресудан значај за одржавање базалног тонуса сфинктера и може бити узрок гастро-езофагеалног рефлукса у дијабетесу</p>                                                                                                                                                        | M64              |

**НАПОМЕНА:** уколико је кандидат објавио више од 3 рада, додати нове редове у овај део документа

## ИСПУЊЕНОСТ УСЛОВА ЗА ОДБРАНУ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

Кандидат испуњава услове за оцену и одбрану докторске дисертације који су предвиђени Законом о високом образовању, Статутом Универзитета и Статутом Факултета.

ДА НЕ

Кандидат је испунио све предиспитне и испитне обавезе предвиђене Планом и програмом Докторских академских студија – програм Молекуларна медицина. Резултате истраживања докторске дисертације публиковала је у часопису категорије M22 који се налази на СЦИ листи са *IF*: 2.025. Такође резултате докторске дисертације публиковала је и у једном часопису националног значаја (M52) и саопштила их на једном међународном скупу и на две националне конференције. Поред тога аутор је или коаутор 24 рада из области теме докторске дисертације.

На основу одлука Научно-стручног већа за медицинске науке Универзитета у Нишу о именовану Комисије за оцену научне заснованости теме докторске дисертације (од 30. маја 2017. год., НСВ број 8/19-01-005/17-011), и одлуке Научно-стручног већа за медицинске науке Универзитета у Нишу о именовану ментора (од 10. јула 2017. год., НСВ број 8/19-01-007/17-014), кандидат испуњава услове за оцену и одбрану докторске дисертације који су предвиђени Законом о високом образовању, Статутом Универзитета и Статутом Факултета.

## ВРЕДНОВАЊЕ ПОЈЕДИНИХ ДЕЛОВА ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

Кратак опис појединих делова дисертације (до 500 речи)

Докторска дисертација Александре Величков састоји се из следећих поглавља: 1. Увод, 2. Циљеви истраживања, 3. Материјал и методе, 4. Резултати, 5. Дискусија, 6. Закључци и 7. Литература. Поред насловне стране и података о докторској дисертацији са резимеом на српском и енглеском језику, на крају дисертације дата је биографија аутора са потписаним изјавама. Наслов докторске дисертације је прецизно дефинисан, а докторска дисертација написана је експлицитним стилем који одликује научно истраживачки рад.

У **уводном делу** приказан је теоријски осврт на проучавану проблематику. Наведена су општа и савремена сазнања везана за хистолошку грађу и ембриологију гастроинтестиналног тракта (ГИТ) и порекло, морфологију и функционални значај интерстицијалних ћелија Кахала (ИЋК) за нормално функционисање перисталтике ГИТ-а. Дат је историјски осврт на истраживања везана за идентификацију ИЋК. Приказан је опис могућих механизма којима дијабетес мелитус утиче на ИЋК, и изнети су актуелни подаци механизма настанка дијабетесне гастроентеропатије. Дефинисана је тема докторске дисертације и изнете су главне смернице којима се водио аутор у раду.

**Циљеви** истраживања докторске дисертације постављени су јасно и прецизно у складу са темом и применом адекватне методологије.

У поглављу **Материјал и методе** прецизно су описани поступци коришћени у истраживању. Детаљно је описан експериментални модел стрептозотоцин-никотинамид изазваног дијабетеса мелитуса на *Wistar* пацовима. Биохемијске, имунохистохемијске, морфометријске и статистичке методе су детаљно објашњене тако да се истраживање може поновити.

У поглављу **Резултати**, изнет је детаљан преглед добијених резултата истраживања илустрованих бројним микрофотографијама високог квалитета, графиконима и табелама, који у потпуности произилази из примењене методологије истраживања. Резултати су обрађени и анализирани коришћењем адекватне статистичке методологије и прегледно су приказани логичким редоследом у односу на постављене циљеве истраживања.

**Дискусија** је обухватила темељно упоређивање добијених резултата са сличним подацима из литературе. Резултати докторске дисертације дискутовани су у светлу савремених сазнања проблематике дијабетесне гастроентеропатије. Изнети су актуелни подаци из најновије литературе о механизмима дејства дијабетеса мелитуса на ИЋК у корелацији са добијеним резултатима. Такође приказан је значај разумевања патогенетских механизма дијабетесне гастроентеропатије проучавањем морфолошких промена и промена дистрибуције ИЋК у ГИТ-у на моделима експерименталних животиња, пошто је узорковање целог зида ГИТ-а оболелих и контроле код човека неизводљиво и неприступачно.

**Закључци** су дефинисани јасно, прецизно и директно дају одговоре на постављене циљеве истраживања. Уједно, закључци пружају морфолошку основу разумевања дијабетесне гастроентеропатије и дају могућност даљег проучавања у овој области.

Последње поглавље, **Литература**, садржи 220 референци наведених по абecedном редоследу. Већина ових радова публиковано је у последњих неколико година.

## ВРЕДНОВАЊЕ РЕЗУЛТАТА ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

Ниво остваривања постављених циљева из пријаве докторске дисертације (до 200 речи)

Постављени циљеви у пријави докторске дисертацији су у потпуности остварени. Неки од најважнијих остварених циљева у докторској дисертацији су:

1. Утврђивање разлика у дистрибуцији и заступљености интерстицијалних ћелија Кахала (ИЋК) у зиду гастроинтестиналног тракта (ГИТ) код експерименталне групе пацова са дијабетесом мелитусом у

односу на контролну групу.

2. Утврђивање разлике у броју, дистрибуцији, морфологији и организацији интрамукуларних подтипова ИТК у сфинктерима (кардија-доњи езофагеални сфинктер и пилорус) експерименталне групе пацова са дијабетесом мелитусом у односу на контролну групу.

3. Одређивање морфолошких карактеристика и организације (формирање дводимензионалних и тродимензионалних мрежа) подтипова ИТК мијентеричног и субмукозног плексуса код пацова са дијабетесом мелитусом у односу на контролну групу.

4. Утврђивање дистрибуције и заступљености нервних структура различитих анатомских сегмената зида ГИТ-а пацова и корелација заступљености ИТК и густине нервних структура у ГИТ-у контролне и експерименталне групе пацова са стрептозотоцин-никотинамид изазваним дијабетесом мелитусом.

Остварени циљеви дисертације пружају морфолошку основу за разумевање патогенетских механизма дијабетесне гастроентеропатије која је честа пратећа компликација дијабетеса мелитуса.

#### Вредновање значаја и научног доприноса резултата дисертације (до 200 речи)

Резултати дисертације су од фундаменталног значаја за боље разумевање још увек недовољно јасних етиопатогенетских механизма настанка дијабетесне гастроентеропатије, као и утицају дијабетеса мелитуса на дистрибуцију интерстицијалних ћелија Кахала (ИТК) у различитим анатомским локализацијама гастроинтестиналног тракта пацова (ГИТ).

Оригиналност дисертације је у томе што је по први пут извршена систематска анализа дистрибуције ИТК и густине нервних структура у различитим анатомским сегментима ГИТ-а пацова са дијабетесом мелитусом изазваним стрептозотоцин-никотинамидом, уз примену најсавременије и адекватне методологије. Такође, први пут је описано шест класа ИТК и детаљно описана дистрибуција и заступљеност нервних структура у различитим анатомским сегментима ГИТ-а код пацова са дијабетесом. Посебан допринос овој научној области је податак о дифузном губитку густине главних подтипова ИТК код пацова са дијабетесом уз очување нервних структура.

#### Оцена самосталности научног рада кандидата (до 100 речи)

Докторска дисертација асист. др Александре Величков представља њен оригиналаи и самосталаи научни рад у области медицинских наука из научних дисциплина хистологије, ембриологије и патологије.

Самосталност у изради докторске дисертације односи се на све делове дисертације (спровођење експеримента, узорковање материјала, примена имунохистохемијских процедура и морфометријских метода, фотографисање и обрада микрофотографија). Изради дисертације претходила је пилотска студија чији резултати су знатно олакшали истраживање везано за докторску дисертацију. Такође је самостално налазила и користила савремену литературу из области истраживања и писала радове који садрже резултате докторске дисертације. Све горе наведено указује изузетну самосталност и склоност кандидата ка научно истраживачком раду.

#### ЗАКЉУЧАК (до 100 речи)

Докторска дисертација асист.др Александре Величков „Интерстицијалне ћелије Кахала у гастроинтестиналном тракту пацова са дијабетесом мелитусом изазваним стрептозотоцин-никотинамидом“, одговорила је постављеним циљевима у смислу:

1. актуелности прегледа научне литературе из проучаване области
2. адекватности примењене методологије
3. систематизације и илустровања резултата и микрофотографија високог квалитета
4. оригиналног и иновативног тумачења резултата са циљем дефинисања морфо-функционалних односа чинилаца неопходних за нормално функционисање гастроинтестиналног тракта.

Коначно истраживање представља допринос подацима о морфолошком супстрату патогенетских механизма настанка дијабетесне гастроентеропатије.

Кандидат је објавио један рад који садржи резултате истраживања у оквиру докторске дисертације у часопису „*Histology and Histopathology*“ са *IF*:2,025, који је већ цитиран у раду из области дијабетеса и његове терапије.




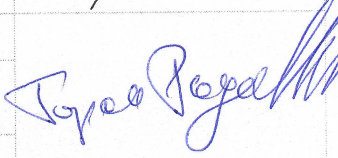
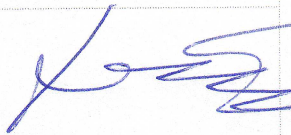
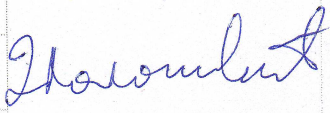
## КОМИСИЈА

Број одлуке ННВ о именовану Комисије

НСВ 8/19-01-009/17-011

Датум именовања Комисије

22.12.2017. у Нишу

| Р. бр. | Име и презиме, звање                |                                              | Потпис                                                                               |
|--------|-------------------------------------|----------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 1.     | Верига Аврамовић, редовни професор  |                                              |   |
|        | медицина                            | Медицински факултет Универзитета у Нишу      |                                                                                      |
|        | (Научна област)                     | (Установа у којој је запослен)               |                                                                                      |
| 2.     | Горан Раденковић, ванредни професор |                                              |   |
|        | медицина                            | Медицински факултет Универзитета у Нишу      |                                                                                      |
|        | (Научна област)                     | (Установа у којој је запослен)               |                                                                                      |
| 3.     | Драган Михаиловић, редовни професор |                                              |   |
|        | медицина                            | Медицински факултет Универзитета у Нишу      |                                                                                      |
|        | (Научна област)                     | (Установа у којој је запослен)               |                                                                                      |
| 4.     | Душан Соколовић, ванредни професор  |                                              |   |
|        | медицина                            | Медицински факултет Универзитета у Нишу      |                                                                                      |
|        | (Научна област)                     | (Установа у којој је запослен)               |                                                                                      |
| 5.     | Душан Лалошевић, редовни професор   |                                              |  |
|        | медицина                            | Медицински факултет Универзитет у Новом Саду |                                                                                      |
|        | (Научна област)                     | (Установа у којој је запослен)               |                                                                                      |

Датум и место:

19.01.2018. у Нишу