

ИЗВЕШТАЈ О ОЦЕНИ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

I ПОДАЦИ О КОМИСИЈИ		
1. Датум и орган који је именовео комисију:		
43. електронска седница Наставно-научног већа Медицинског факултета Универзитета у Новом Саду одржана од 03.03.2022. до 04.03.2022.		
2. Састав комисије у складу са <i>Правилима докторских студија Универзитета у Новом Саду</i> :		
1. Рашковић Александар	Редовни професор	Фармакологија са токсикологијом и клиничком фармакологијом, 08.05.2017.
презиме и име	звање	ужа научна област и датум избора
Медицински Факултет Универзитета у Новом Саду		Председник
установа у којој је запослен-а		функција у комисији
2. Стилиновић Небојша	Ванредни професор	Фармакологија са токсикологијом и клиничком фармакологијом, 19.03.2020.
презиме и име	звање	ужа научна област и датум избора
Медицински Факултет Универзитета у Новом Саду		Члан
установа у којој је запослен-а		функција у комисији
3. Тадић Вања	Научни саветник	Хемија, 16.04.2008.
презиме и име	звање	ужа научна област и датум избора
Институт за проучавање лековитог биља “Др Јосиф Панчић” Београд		Члан
установа у којој је запослен-а		функција у комисији

## II ПОДАЦИ О КАНДИДАТУ

1. Име, име једног родитеља, презиме: Владимирка, Милан, Илић
2. Датум рођења, општина, држава: 25.08.1988., Завидовићи, Босна и Херцеговина
3. Назив факултета, назив претходно завршеног нивоа студија и стечени стручни/академски назив:  
  
Медицински факултет Нови Сад, Универзитет у Новом Саду, Фармација - Магистар фармације
4. Година уписа на докторске студије и назив студијског програма докторских студија:  
  
2013, Докторске академске студије клиничке медицине

## III НАСЛОВ ДОКТОРСKE ДИСЕРТАЦИЈЕ: АНТИДИЈАБЕТЕСНИ УТИЦАЈ ЕКСТРАКАТА ЦРНОГ ДУДА (*MORUS NIGRA*, L) КОД МИШЕВА

## IV ПРЕГЛЕД ДОКТОРСKE ДИСЕРТАЦИЈЕ:

Навести кратак садржај са знаком броја страница, поглавља, слика, схема, графикона и сл.

Докторска дисертација кандидаткиње Владимирке Јовишић посвећена је испитивању антидијабетесног утицаја екстраката црног дуда на анималном моделу мишева NMRI Nap соја, процењујући антихипергликемијски ефекат код здравих животиња и животиња са дијабетесом, те морфолошких карактеристика у хистолошкој структури ткива код животиња са дијабетесом изазваним применом стрептозотоцина. Такође извршена је хемијска карактеризација екстраката листа, коре, плода, уља семенки и сока ради детерминисања активних принципа којима се могу приписати претпостављени фармакодинмски ефекти, као и утврдити антиоксидативни потенцијал *in vitro*, *in vivo* и *ex vivo* методама.

Докторска дисертација је написана систематично, јасним и разумљивим стилем на 129 страница. Садржи све неопходне делове научног рада који су организовани у 7 поглавља: увод, циљеви и хипотезе, материјал и методе, резултати, дискусија, закључак и литература. Дисертација садржи 33 слике, 3 графикона, 22 табеле. Литература са 157 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 ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ:

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

У поглављу **Увод** описана је проблематика и потреба за испитивањем. Указано је на уочени проблем и на детаље који још нису разјашњени. Детаљно је дата теоретска основа за истраживање, са прегледом проблематике дијабетес мелитуса, хемијског састава и значаја биолошких фармаколошки активних принципа црног дуда са фокусом на антиоксидативни, органо-протективни и антидијабетесни потенцијал црног дуда. Образложена је потреба за одређивањем антидијабетесног утицаја екстракта црног дуда, што је и фокус истраживања у склопу докторске дисертације.

Комисија сматра да увод пружа свеобухватан и савремен преглед проблематике којом се истраживање бави. Указано је на уочени проблем и на детаље који још нису разјашњени. Дефинисано је подручје истраживања и прецизно су објашњене потребе за истраживањем.

У поглављу **Циљеви и хипотезе** истраживања јасно су дефинисани основни циљеви истраживања који омогућују доношење конкретних закључака. Основни циљеви истраживања засновани су на хемијској карактеризацији екстракта коре, листа, плода, уља семенки и воћног сока црног дуда ради детекције присуства активних супстанци којима се могу приписати претпостављени антидијабетесни ефекат код експерименталне групе животиња третиране екстрактима црног дуда у односу на одговарајуће контролне групе, органопротективни-ефекат у погледу боље очуваност морфолошких карактеристика у хистолошкој структури ткива панкреаса при стрептозотозин изазваном дијабетесу код експерименталних група животиња третираних екстрактима црног дуда у поређењу са одговарајућом контролном групом и антиоксидативни ефекат испитиваних екстракта црног дуда.

Хипотезе су јасно формулисане у односу на постављене циљеве истраживања, логичне и засноване на добро аргументованим основама. Комисија сматра да су циљеви истраживања јасно и прецизно дефинисани, а хипотезе постављене адекватно у односу на циљеве истраживања, те у потпуности усклађени са формулацијама наведеним у пријави теме докторске дисертације.

У поглављу **Материјал и методе**, детаљно су описане све процедуре и експерименти спроведени у склопу истраживања. Технике за спровођење Соклет екстракције термостабилних секундарних метаболита из листа, коре и плода црног дуда, као и екстракција уља из семенки црног дуда екстракцијом суперкритичним угљен-диоксидом, наведене су детаљно, и омогућавају поновљивост истраживања. Успешно су описане *in vitro* методе испитивања антиоксидативне активности FRAP и DPPH тестовима, *in vivo* метода испитивања антидијабетесног ефекта екстракта извођењем ОГТТ код здравих мишева и одређивањем гликемије наше код животиња са дијабетесом, *ex vivo* одређивање активности ензима јетре и органопротективног ефекта у погледу очувања морфолошких карактеристика у хистолошкој структури ткива панкреаса. Описане су методе високоефикасне течне хроматографије и гасне хроматографије за квалитативну и квантитативну биохемијску карактеризацију испитиваних екстракта црног дуда. Описане су статистичке методе примењене у анализи података који су обрађивани помоћу статистичког софтверског програма SPSS (верзија 21; Institute Inc., SAD).

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

Поглавље **Резултати** описује најважније резултате проистекле у оквиру сваког појединачног циља истраживања. Резултати испитивања су уверљиво, прегледно и концизно приказани табеларно и графички. Сви прикази праћени су јасним пратећим текстуалним тумачењима.

Резултати произлазе из примењених метода уз коришћење адекватних статистичких метода. Добијени резултати у оквиру ове дисертације дају оригиналан допринос разумевању потребе за испитивањем и откривањем нових облика биоактивних молекула биљног порекла који до сада нису били предмет истраживања, или су недовољно испитани у погледу антидијабетесног утицаја, као што је случај са недовољно испитаним екстрактима различитих делова биљке црни дуд. Резултати су указали да је хемијски састав испитиваних екстраката црног дуда показао присуство активних супстанци којима се могу приписати утврђени антидијабетесни фармакодинамски ефекти као и протективни ефекти утврђени хистолошком анализом ткива. Експерименталне групе животиња код којих су примењени екстракти црног дуда карактеришу се нижим вредностима гликемије у односу на одговарајуће контролне групе. Постоји боља очуваност морфолошких карактеристика у хистолошкој структури ткива панкреаса при стрептозоцином изазваном дијабетесу код експерименталних група животиња третираних екстрактима црног дуда у односу на одговарајуће контролне групе. Резултати су указали да испитивани екстракти црног дуда поседују антиоксидативни потенцијал.

Комисија сматра да су резултати приказани на систематичан и прегледан начин, логичним редоследом и да су свеобухватни и јасно интерпретирани.

У поглављу **Дискусија**, дато је појашњење добијених резултата испитивања као и поређење са савременим, актуелним и релевантним резултатима других истраживања. Дискусија је написана јасно, кандидаткиња аргументовано и критички анализира резултате истраживања упоређујући их са релевантним наводима из литературе. Дискусија добијених резултата је исцрпна, научно утемељена, те указује на изврсно познавање проучаване проблематике уз критички осврт у односу на актуелну литературу.

Комисија сматра да је дискусија добијених резултата свеобухватна, критички постављена и уверљива. Прецизно су истакнуте сличности и разлике између резултата добијених у дисертацији и актуелних података 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, примењених метода и резултата истраживања.

Поглавље **Литература** садржи списак од 157 литературних навода цитираних по Ванкуверским правилима на адекватан начин. Избор референци је актуелан и примерен предмету истраживања 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:**

Таксативно навести називе радова, где и када су објављени. Прво навести најмање један рад објављен или прихваћен за објављивање у складу са *Правилима докторских студија Универзитета у Новом Саду* који је повезан са садржајем докторске дисертације. У случају радова прихваћених за објављивање, таксативно навести називе радова, где и када ће бити објављени и приложити потврду уредника часописа о томе.

1. **Пис V**, Vukmirovic S, Stilinovic N, Arsenovic M, Milijasevic B. Insight of anti-diabetic effect of low dose of stevioside. *Biomedicine&Pharmacotherapy*. 2017; 90:216-221. (M21)

## **VII ЗАКЉУЧЦИ ОДНОСНО РЕЗУЛТАТИ ИСТРАЖИВАЊА:**

Добијени резултати у оквиру ове дисертације дају оригиналан допринос разумевању потребе за испитивањем и откривањем нових биоактивних молекула биљног порекла, који до сада нису били предмет истраживања, или су недовољно испитани у погледу антидијабетесног утицаја, као што је случај са недовољно испитаним екстрактима различитих делова биљке црни дуд. Резултати су указали да је хемијски састав испитиваних екстраката црног дуда показао присуство активних супстанци којима се могу приписати утврђени антиоксидативни и антидијабетесни фармакодинамски ефекти, као и органо-протективни ефекти утврђени хистолошком анализом ткива. Резултати су такође указали да испитивани екстракти црног дуда поседују антиоксидативни потенцијал потврђен *in vitro* и *ex vivo* методама. Испитивани екстракти црног дуда примењени код здравих мишева као и код мишева са дијабетесом изазваним стрептозотоцином утичу на ниво гликемије као и на телесну масу животиња. Такође, испитивани екстракти повећавају активност ензима антиоксидативне заштите код животиња са стрептозотоцином индукованим дијабетесом. Постоји боља очуваност морфолошких карактеристика у хистолошкој структури ткива панкреаса при стрептозотоцином изазваном дијабетесу код експерименталних група животиња третираних екстрактима црног дуда у односу на одговарајуће контролне групе.

**Комисија сматра да су формулисани закључци логично изведени из добијених резултата и јасно одражавају значај и научни допринос спроведеног истраживања**

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

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

Кандидаткиња Владимирка Илић показала је систематичан научно-истраживачки приступ анализи великог броја добијених резултата. Резултати истраживања су у складу са постављеним циљевима, приказани су логичним редоследом и продискутовани критички, на адекватан начин. Графички прикази и табеле доприносе прегледности и ситематичности резултата. Подаци добијени у току истраживања обрађени су и анализирани помоћу адекватних статистичких тестова. Добијени резултати су јасно тумачени на основу најновијих литературних података, на прикладан начин анализирани и логички повезани са доступном литературом.

## **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?

Докторска дисертација је у потпуности написана у складу са предложеним истраживањима и образложењем наведеним у пријави теме.

2. Да ли дисертација садржи све битне елементе?

Докторска дисертација садржи све неопходне елементе оригиналног научног рада на основу којих би се истраживање могло поновити. Дисертација је написана концизно, разумљиво и резултат је самосталних истраживачких напора кандидаткиње.

3. По чему је дисертација оригиналан допринос науци?

Докторска дисертација даје оригиналан научни допринос у погледу проналажења нових биоактивних супстанци за превенцију и терапију дијабетеса. У склопу дисертације први пут је у

<p>једном раду испитиван антидијабетесни ефекат свих надземних делова биљке црни дуд (лист, кора, плод, сок, семенке). Посебно треба истаћи да до сада нема доступних података о употреби или испитивању ефеката семенки, односно уља добијеног из семенки црног дуда, и да је ово прва студија у којој је испитиван антидијабетесни утицај уља семенки црног дуда. Додатно треба истаћи да је ово прва студија у којој је уље из семенки црног дуда добијено зеленом технологијом, екстракцијом суперкритичним CO<sub>2</sub> и добијен је чист производ за испитивање.</p>
<p>4. Који су недостаци дисертације и какав је њихов утицај на резултат истраживања?</p> <p>Докторска дисертација не садржи формалне нити суштинске недостатке који би могли утицати на резултате истраживања.</p>
<p><b>X ПРЕДЛОГ:</b></p> <p>Докторска дисертација кандидата Владимирке Илић написана је јасно и прегледно. Велики број литературних навода не оптерећује текст, већ појашњава и наводи ка циљевима истраживања у уводу, док помаже објашњењу резултата у дискусији. Хомогеност текста показује да кандидат изврсно познаје проблематику као и способност кандидата да на оптималан начин користи расположиве литературне ресурсе што је од изузетног значаја.</p> <p>Утврђени антиоксидативни, органопротективни и антидијабетесни утицај свих испитиваних екстраката, а по први пут и за екстракт уља семенки црног дуда, отварају могућност за додатна истраживања и проналажења нових биоактивних компонента за превенцију и терапију дијабетеса, што ову дисертацију чини изузетно вредном.</p> <p>Све ово чини докторску дисертацију кандидата Владимирке Илић изузетно значајном, и велики је допринос науци као подстрек даљим истраживањима антидијабетесног утицаја различитих екстраката црног дуда како у предклиничким тако и у клиничким истраживањима.</p> <p>На основу наведеног, комисија предлаже:</p> <p>а) <b>да се докторска дисертација прихвати, а кандидату одобри одбрана;</b>  б) да се докторска дисертација врати кандидату на дораду (да се допуни односно измени);  в) да се докторска дисертација одбије.</p>

Место и датум: Нови Сад, 05.04.2022. године

1. Александар Рашковић, редовни професор

\_\_\_\_\_, председник

2. Небојша Стилиновић, ванредни професор

\_\_\_\_\_, члан

3. Вања Тадић, научни саветник

\_\_\_\_\_, члан

**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 и да исти потпише.