

ИЗВЕШТАЈ О ОЦЕНИ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

I ПОДАЦИ О КОМИСИЈИ		
1. Датум и орган који је именовao комисију: 10.12.2021. године, Наставно-научно веће Медицинског факултета у Новом Саду		
2. Састав комисије у складу са <i>Правилима докторских студија Универзитета у Новом Саду</i> :		
1.	Душан Лалошевић	Редовни професор
	презиме и име	звање
	Медицински факултет, Универзитет у Новом Саду Завод за антирабичну заштиту - Пастеров завод, Нови Саd	Хистологија и ембриологија, 17.11.2010. године ужа научна област и датум избора Председник комисије
	установа у којој је запослен-а	функција у комисији
2.	Бојана Андрејић Вишњић	Доцент
	презиме и име	звање
	Медицински факултет, Универзитет у Новом Саду	Хистологија и ембриологија, 16.08.2017. године ужа научна област и датум избора Члан комисије
	установа у којој је запослен-а	функција у комисији
3.	Силвана Андрић	Редовни професор
	презиме и име	звање
	Природно-математички факултет, Универзитет у Новом Саду	Физиологија животиња, 20.07.2009. године ужа научна област и датум избора Члан комисије
	установа у којој је запослен-а	функција у комисији
II ПОДАЦИ О КАНДИДАТУ		
1. Име, име једног родитеља, презиме: Милан, Јован, Поповић		
2. Датум рођења, општина, држава: 25.09.1989. године, Нови Саd, Република Србија		
3. Назив факултета, назив претходно завршеног нивоа студија и стечени стручни/академски назив: Медицински факултет Нови Саd, Интегрисане академске студије медицине, доктор медицине		
4. Година уписа на докторске студије и назив студијског програма докторских студија: 2014. година, Клиничка истраживања		
III НАСЛОВ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ:		
„Карактеристике поремећаја синтезе колагена узроковане пренаталном депривацијом витамина Це код заморца“		

IV ПРЕГЛЕД ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ:

Навести кратак садржај са знаком броја страница, поглавља, слика, схема, графикона и сл. Докторска дисертација је написана на 212 страна. Садржи све неопходне делове научног рада приказаних у 7 поглавља: увод, циљеви и хипотезе истраживања, материјал и метод истраживања, резултати, дискусија, закључци и литература. Приказано је 8 табела и 69 слика и 23 графикона. У попису литературе се налази 197 библиографских јединица.

V ВРЕДНОВАЊЕ ПОЈЕДИНИХ ДЕЛОВА ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ:

Наслов рада је прецизно формулисан у складу са тематиком и са садржајем докторске дисертације.

Увод је написан систематично и јасно указује на значај проблематике којом се дисертација бави. На концизан и разумљив начин се у уводном делу дисертације сагледавају основна сазнања о колагену, витамину Це и заморцу као експерименталном моделу. Потом је посебан акценат стављен на ембриолошки развој бубрега, плућа, попречнопругастог мишића, коштаног ткива и зуба.

Комисија сматра да је наслов рада прецизан и јасно формулисан, а у уводу је свеобухватно приказана проблематика којом се истраживање бави.

Циљеви истраживања су јасно дефинисани. Постављени су тако да могу да обезбеде одговоре на кључна питања везана за предмет истраживања и омогуће извођење адекватних закључака.

Хипотезе су адекватно постављене у односу на циљеве истраживања и јасно формулисане.

Комисија сматра да су циљеви и хипотезе истраживања јасно и прецизно формулисани

Материјал и методе у потпуности одговарају принципима методологије научно-истраживачког рада у области истраживања која обухватају рад на експерименталним моделима. У склопу поглавља материјал и методе налазе се подаци везани за дизајн експеримента и рад са експерименталним животињама, као и детаљан опис протокола везаних за хистолошку и имунохистохемијску обраду ткива, одређивање количине хидроксипролина и анализу експресије гена. Такође, наведене су и статистичке методе које су коришћене за анализу добијених резултата.

Комисија сматра да је методолошки приступ добар и савремен, као и избор статистичких метода обраде података, што обезбеђује добијање поузданих резултата у складу са постављеним циљевима истраживања.

Резултати истраживања су приказани у складу са постављеним циљевима, логичним редоследом, у форми табела, графикона и микрофотографија које су адекватно креиране, а све је праћено одговарајућим текстуалним тумачењем. Резултати обухватају: хистолошке и имунохистохемијске карактеристике анализираних ткива за све три анализираних групе, количину хидроксипролина у анализираним узорцима ткива и разлике у експримираности гена од интереса у анализираним ткивним узорцима. За обраду добијених података су коришћене стандардне и адекватне статистичке методе.

Комисија сматра да су резултати приказани систематично и прегледно, логичним редоследом, свеобухватни су и јасно интерпретирани.

Дискусија је детаљна, свеобухватна и приказана је логичним редоследом, тако да представља обједињену целину. Стил писања је у духу српског језика, прецизан, потпуно јасан и разумљив. Резултати истраживања су тумачени критички и јасно, са довољним бројем релевантних референци, што тезу чини уверљивом. Сви резултати истраживања су разматрани по ставкама постављених циљева и у односу на податке из релевантне и актуелне литературе која је критички и адекватно одабрана и сагласна је предмету истраживања.

Комисија сматра да је дискусија добијених резултата исцрпна, научно утемељена и уверљива, а начин на који је написана указује на добро познавање проучаване проблематике.

Закључци су груписани у три целине, сагласно постављеним циљевима и хипотезама докторске дисертације. Закључци су утемељени на добијеним резултатима истраживања и прецизно и јасно су формулисани.

Комисија сматра да су закључци логично изведени из резултата истраживања, јасно су

формулисани и прегледно приказани, сагласно постављеним циљевима и хипотезама.

Литература обухвата 197 библиографских јединице које су актуелне и релевантне за испитивану област истраживања. Подаци из литературе су приказани по Ванкуверским правилима на прописан начин и обухватају све делове истраживања.

Комисија сматра да су наводи из литературе актуелни и адекватно одабрани.

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.

Popovic A, Drljaca J, **Popovic M**, Miljkovic D, Marinovic J, Ljubkovic M, Kladar N, Capo I. Mitochondrial Energy Metabolism in Baby Hamster Kidney (BHK-21/C13) Cells Treated with Karnozin EXTRA®. Int J Morphol. 2022;40(1). (M23)

Dajko ST, Bogdanovic J, Visnjic BA, **Popovic M**, Djolai M, Hes O. Molecular Genetic Analysis of Primary Renal Epithelial Tumours with Granular Oncocytic Cytoplasms. Int J Morphol. 2021;39(6). (M23)

Teofilović B, Tomas A, Martić N, Stilinović N, **Popović M**, Čapo I, Grujić N, Plinčić B, Rašković A. Antioxidant and hepatoprotective potential of sweet basil (Ocimum basilicum L.) extract in acetaminophen-induced hepatotoxicity in rats. J Funct Foods. 2021;87:104783. (M21)

Petrovic B, Pantelinac J, Capo I, Miljkovic D, **Popovic M**, Penezic K, Stefanovic S. Using Histological Staining Techniques to Improve Visualization and Interpretability of Tooth Cementum Annulation Analysis. Int J Morphol. 2021;39(1). (M23)

Drljača JN, Vejnović AM, Miljković DM, **Popović MJ**, Rakić DB, Sekulić SR, Čapo IĐ, Petković BB. Changes in mouse thymus after exposure to tube-restraint stress. Arch Biol Sci. 2020;72(1):5-11. (M23)

Dajko ST, Bogdanović J, Višnjić BA, **Popović M**, Hes O. Ultrastructural characteristics of primary renal epithelial tumours with granular oncocytic cytoplasm. Vojnosanit Pregl. 2019;76(9). (M23)

Čapo I, **Popović M**, Čapo N, Stilinović N, Sekulić S. New aspects of vitamin C during the prenatal period of development. Biologia Serbica. 2021;43(1). (M51)

Popović M. Uticaj deficita vitamina C na prenatalni razvoj bubrega kod zamoraca. 55. Kongres studenata biomedicinskih nauka Srbije sa međunarodnim učešćem; Vrnjačka Banja; 2014. (M64)

VII ЗАКЉУЧЦИ ОДНОСНО РЕЗУЛТАТИ ИСТРАЖИВАЊА:

У докторској дисертацији закључци су подељени у три целине и у складу се са постављеним циљевима. На основу добијених резултата могу се извести следећи закључци:

1. Употребом хистоморфолошких и имунохистохемијских метода добијени су следећи најважнији резултати:

а) На развој **бубрега**, пренатални дефицит витамина Це је имао веома велики утицај. Експериментални третман је довео до развоја хипопластичног бубрега, који је и по димензијама и по маси мањи у односу на бубреге контролне групе. Нефрогена зона је знатно шира у бубрезима из групе Е I и Е II, а анализа имуноекспримираности анализираних маркера говори у прилог успореног сазревања.

б) Пренатална депривација витамина Це је довела до успореног сазревања **плућног** паренхима. Према ембриолошким фазама плућа касне у развоју и до две фазе развоја, што је самим тим резултовало и смањењем удела будућег „ваздушног“ простора. Имуноекспресија испитиваних маркера потврђује наводе везане за заостајање у развоју.

в) Евидентан је утицај недостатка витамина Це током гестације и на развој **скелетне мускулатуре**. Анализирајући хистоморфолошке карактеристике уочено је да је велики део мишићних влакана у Е I и Е II групи задржао централну локализацију једара које је уједно већег пречника, што одговара особинама незрелих миотуба. Имунохистохемијским анализама нису утврђене битније разлике између анализираних група.

г) На препаратима **зуба** плодова заморца код витамин Це депривираних јединки региструје се смањена: густина и дијаметар капилара зубне пулпе, дебљина слоја предентина и дентина; присутно је заостајање у процесу директне осификације алвеоларне кости, као и промене у имуноескпресији анализираних маркера.

д) Пренатални дефицит витамина Це је на **коштано-зглобном систему** плодова заморца довео до израженог смањена екстремитета са присутним деформитетима; на хистолошким препаратима је доказано: драстично заостајање у енхондралном окоштавању, код метакарпалне кости дијафиза и метафиза од хрскавичавих острваца без знакова осификације, а међупростор је испуњен еритроцитима; епифиза је нарушене колумнарне организације са доминацијом хипертрофичних хондроцита, док су проксималне фаланге на нивоу хрскавичавог модела са почетним знацима стварања примарног осификационог центра.

2. Анализом количине хидроксипролина у анализираним ткивима добијени су следећи резултати за испитиване експерименталне групе поређењем у односу на контролну групу:

а) У групи Е I повећање количине хидроксипролина евидентирано је у узорцима ткива бубрега, попречно-пругастог мишића, великог и малог мозга, плаценте и срца. Насупрот томе, у узорцима плућа, кости, зуба, хрскавице, плодних овојака, танког црева и хрскавице уочава се смањење количине анализираних параметара.

б) У групи Е II веће количине хидроксипролина су регистроване у узорцима бубрега, попречно-пругастог мишића, великог и малог мозга, кости, срца, плаценте и плодних овојака. Са друге стране, смањење количине хидроксипролина је уочено у узорцима плућа, зуба, хрскавице, танког црева и слезине.

3. Анализом експримираности *Coll1*, *Coll4a1* и *Slc23a1* гена уочене су велике индивидуалне разлике унутар самих група, па стога није утврђен јасан образац у погледу експримираности испитиваних гена.

а) Пренатални дефицит витамина Це довео је до повећања експримираности *Coll1* гена у узорцима зуба, малог и великог мозга. Експериментални третман је на узорцима бубрега, плућа и попречно-пругастог мишића довео до смањења степена експримираности анализираних гена, док у узорцима коштаног ткива није утврђена промена експресије.

б) Укидање витамина Це је на узорцима малог мозга и кости довело до повећања степена експримираности *Coll4a1* гена, док је на плућима добијени резултат смањење степена експримираности. Дефицит витамина Це није довео до промена експримираности *Coll4a1* гена у узорцима бубрега, попречно-пругастог мишића, мозга и зуба.

в) Прекид егзогеног уноса витамина Це током гестације је на експримираност *Slc23a1* гена имало утицај у виду повећања степена експресије на готово свим анализираним органима (бубрег, плућа, мали и велики мозак, зуб и кост). Једино у узорцима попречно-пругастог мишића бута није утврђена промена у степену експресије испитиваног гена.

VIII ОЦЕНА НАЧИНА ПРИКАЗА И ТУМАЧЕЊА РЕЗУЛТАТА ИСТРАЖИВАЊА:

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

Резултати истраживања су приказани прегледно и систематично уз коришћење табела, графикана и микрофотографија које су добро креиране и пружају све потребне информације. Добити резултати су јасно тумачени на основу најновијих доступних научних сазнања, на прикладан начин анализирани и повезани са актуелним наводима из литературе.

Комисија позитивно оцењује начин приказа и тумачење резултата.

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? <i>Комисија сматра да је докторска дисертација написана у складу са образложењем наведеним у пријави теме.</i>
2. Да ли дисертација садржи све битне елементе? <i>Докторска дисертација садржи све битне елементе научно-истраживачког рада на основу којих би се рад могао поновити.</i>
3. По чему је дисертација оригиналан допринос науци? Докторска дисертација по својој свеобухватности, добијеним резултатима и изнетим закључцима представља оригинални допринос научној мисли на пољу хистологије и ембриологије. Захваљујући чињеници да заморац, као ни човек нема способност ендogene синтезе витамина Це, коришћен је анимални модел који је генетски комплементаран човеку. Спроведено експериментално истраживање пружа нам спознају значаја витамина Це у пренаталној синтези колагена као и анализу, још увек недовољно разјашњених, промена у органогенези узрокованих дефицитом овог есенцијалног витамина током интраутериног развоја плода. Добијени резултати се односе на хистоморфолошке, имунохистохемијске, биохемијске и молекуларне карактеристике анализираних ткива као и на утицај дужине депривације на карактеристике насталих поремећаја.
4. Који су недостаци дисертације и какав је њихов утицај на резултат истраживања? <i>Комисија је мишљења да нема недостатака у истраживању дисертације који би могли утицати на резултате истраживања, а који би последично умањили вредност докторске дисертације.</i>
X ПРЕДЛОГ:
На основу наведеног, комисија предлаже:
а) да се докторска дисертација прихвати, а кандидату одобри одбрана; б) да се докторска дисертација врати кандидату на дораду (да се допуни односно измени); в) да се докторска дисертација одбије.

Место и датум:

Нови Сад, 03.06.2022. године

1. Душан Лалошевић, редовни професор

_____, председник

2. Бојана Андрејић Вишњић, доцент

_____, члан

3. Силвана Андрић, редовни професор

_____, 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.