

## ИЗВЕШТАЈ О ОЦЕНИ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

### ПОДАЦИ О КАНДИДАТУ

Презиме, име једног  
родитеља и име Бојанић Зоран Новица  
Датум и место рођења 14.10.1984. Ниш

### Основне студије

Универзитет Универзитет у Нишу  
Факултет Медицински факултет  
Студијски програм Интегрисане академске студије медицине  
Звање Доктор медицине  
Година уписа 2003-2004  
Година завршетка 30.03.2011.  
Просечна оцена 9,11

### 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 у Нишу  
Студијски програм Медицинске науке  
Година уписа 2014.  
Остварен број ЕСПБ бодова 142  
Просечна оцена 9,88

### НАСЛОВ ТЕМЕ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

Наслов теме докторске дисертације Протективни ефекат блокатора калцијумових канала на интоксикацију алуминијумом: експериментални модел

Име и презиме ментора,  
звање Доц. др Дијана Стојановић

Број и датум добијања  
сагласности за тему  
докторске дисертације НСВ број 8/19-01-005/19-041  
у Нишу, 25.10.2019.

### ПРЕГЛЕД ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

Број страна	127
Број поглавља	8
Број слика (шема, графика)	15 слика, 4 графика
Број табела	19
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>Bojanić N, Stojanović D, Milojković M, Đindić B, Dunjić O, Milenković M, Ignjatović A, Stojanović M. Verapamil administration alleviates microcytosis and tissue accumulation after chronic aluminum exposure in rats. <i>Srp Arh Celok Lek</i> 2021   Online First May 21, 2021   DOI: <a href="https://doi.org/10.2298/SARH210322044B">https://doi.org/10.2298/SARH210322044B</a></p> <p>Циљ истраживања био је да испита степен алуминијумске токсичности, проценом хематолошких и биохемијских параметара, концентрације хепцидина и акумулацијом алуминијума у ткивима након хроничне изложености и да се утврди да ли постоји протективни ефекат верапамила, остварен блокадом калцијумових канала.</p> <p>Резултати овог истраживања показују да хронична интоксикација алуминијум хлоридом (<math>AlCl_3</math>) изазива развој микроцитне анемије праћене високим концентрацијама хепцидина, биохемијским поремећајима и значајним таложењем алуминијума у ткиву јетре, бубрега и тестиса. Неки од ових ефеката могу се ублажити давањем верапамила. Добијени резултати сугеришу значајну патогенетску везу између хомеостазе калцијума и алуминијумске токсичности, на основу чега се може говорити о потенцијалној терапијској опцији током хроничне експозиције алуминијуму.</p> <p><i>Кратак опис садржине (до 100 речи)</i></p>	
2	<i>Кратак опис садржине (до 100 речи)</i>	
3	<i>Кратак опис садржине (до 100 речи)</i>	

**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
--	----

Докторанд Новица Бојанић који је као истраживач сарадник ангажован на п.п. пословима у Научно истраживачком центру за биомедицину Медицинског факултета у Нишу од 2017. године, испунио је све услове који су предвиђени Законом о високом образовању, Статутом Универзитета у Нишу и Статутом Медицинског факултета Универзитета у Нишу за оцену и одбрану докторске дисертације под називом “Протективни ефекат блокатора калцијумових канала на интоксикацију алуминијумом: експериментални модел” јер је:

- ✓ испунио све предиспитне и испитне обавезе предвиђене планом и програмом Докторских академских студија – научна област медицинске науке;
- ✓ на основу Одлуке Научно-стручног већа за Медицинске науке Универзитета у Нишу (НСВ број 8/19-01-005/19-041 од 25.10.2019. год.) добијена је сагласност за тему наведене докторске дисертације, а након израђене дисертације, одлуком Наставно-стручног већа за медицинске науке број 8/19-01-006/21-035- од 01.07.2021. именована Комисија за њену оцену и одбрану;
- ✓ оригиналне резултате својих истраживања из области докторске дисертације као првопотписани аутор, публиковао је у међународном часопису категорије M23; ИФ2021= 0,207.

## ВРЕДНОВАЊЕ ПОЈЕДИНИХ ДЕЛОВА ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

Кратак опис појединих делова дисертације (до 500 речи)

Докторска дисертација докторанда Новице Бојанића написана је према свим правилима за писање и обликовање докторске дисертације Универзитета у Нишу. Сходно томе, састоји се од осам поглавља: 1. Увод, 2. Преглед литературе, 3. Циљеви истраживања 4. Испитаници и методе истраживања, 5. Резултати, 6. Дискусија, 7. Закључак и 8. Литература. Садржи 295 референци, које су наведене према правилима цитирања, редоследом којим се појављују у тексту. У складу са датим упутством, дисертација садржи насловну страну, податке о ментору, научној области и дисциплини, *UDK* број и *CERIF* класификацију, на српском и енглеском језику, захвалницу, листу скраћеница, слика, табела и графикана. Дисертација такође садржи резиме на српском и енглеском језику, биографију кандидата, као и потписану изјаву о ауторству, изјаву о истоветности електронског и штампаног облика докторске дисертације и изјаву о њеном коришћењу.

**Увод** дисертације представља кратак и концизан осврт на проблематику интоксикације алуминијумом, калцијумове канале и деловање верапамила. **Преглед литературе** обухвата приказ физичких и хемијских особина алуминијума, налажење у природи, употребу и начине експозиције. Детаљно су објашњени токсични ефекти на поједине системе органа и патогенетски механизми токсичног деловања алуминијума. **Циљ тезе** је да се индиректно разјасни потенцијални механизам токсичног деловања алуминијума преко утицаја на калцијумове канале и процени могући протективни утицај претретмана бета блокатором калцијумових канала верапамилом; да се проучи утицај хроничне експозиције различитим дозама  $AlCl_3$  на хематопоезу, морфологију тестиса и јетре и на акумулацију алуминијума у овим органима и бубрегу. У поглављу **Материјал и методе** објашњен је дизајн студије и тестови који су рађени. У експеримент је укључено 36 мужјака *Sprague Dawley* пацова, који су подељени у 6 група које су третиране на следећи начин: физиолошким раствором контрола (К), верапамилом (V), E1 са 10 мг и E2 са 20 мг  $AlCl_3$ . Шездесет минута након премедикације верапамилом E3 је примила 10 мг а E4 20 мг  $AlCl_3$ . Након 8 недеља животиње су жртвоване и узети су крв и ткива за анализу. У **Резултатима** су дати: резултати хематолошких тестова (број еритроцита, леукоцита, тромбоцита, релативна и апсолутна леукоцитарна формула, концентрације хемоглобина, хематокрит, *MCV*, *MCH*, *MCHC*, гвожђе, феритин, трансферин, хепцидин, *UIBC*, *TIBC*, *TSAT*; активност ензима (аспартат аминотрансферазе, аланин аминотрансферазе, алкалне фосфатазе, амилазе, лактат дехидрогеназе, креатин киназе и гама-глутамил трансфераза; концентрације *CRP- $\alpha$* ; концентрација алуминијума у ткиву јетре, тестиса и бубрега; патохистолошки налази ткива јетре и тестиса (добијени класичном *H&E* методом бојења); морфометрија тестиса и имунохистохемијске цитоплазматске експресије *Bax*, *Bid* и *BCL-2* у ткиву јетре и тестиса; У делу **Дискусија** објашњени су резултати. Дискутовани су патогенетски аспекти хематолошких и биохемијских промена насталих услед интоксикације алуминијумом и ефекти премедикације верапамилом као и утицај премедикације верапамилом на акумулацију алуминијума у ткиву јетре и тестиса. Дата је анализа патогенетског аспекта токсичног деловања алуминијума преко утицаја на хомеостазу калцијума и упоредено су дискутовани најновији литературни подаци. У **Закључку** је доказано да хронично апликовање алуминијума доводи до значајних промена хематолошких и биохемијских параметара са израженим дознозависним карактером; верификоване су хематолошке промене (микроцитно-хипохромна анемија, леукоцитоза, тромбоцитоза и повишене вредности хепцидина и феритина); Утврђено је да премедикација верапамилом проузрокује статистички значајно побољшање хематолошког и биохемијског фенотипа. Доказано је значајно таложење алуминијума у ткиву јетре, бубрега и тестиса, као и да је премедикација верапамилом довела до статистички значајног смањења таложења алуминијума у поменутом ткивима. Имунохистохемијским бојењем доказана је висока експресија проапоптотских маркера *Bax* и *Bid*, која је била најизраженија у ткиву тестиса и утврђен је висок степен апоптозе изражен проапоптотским маркерима *Bax* и *Bid* у младим ћелијама герминативног епитела, али и у Лејдиговим ћелијама. Доказано је да су ове промене биле ублажене у случајевима премедикације верапамилом и указано на могући протективни утицај фармаколошке блокаде калцијумових канала верапамилом.

## ВРЕДНОВАЊЕ РЕЗУЛТАТА ДОКТОРСKE ДИСЕРТАЦИЈЕ

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

Комисија за одбрану и оцену ове докторске тезе, након детаљне анализе текста дисертације, констатује да су циљевни дефинисани приликом пријаве дисертације остварени у потпуности. Неки од најзначајнијих остварених циљева су:

- ✓ разјашњен је механизам токсичног деловања алуминијума преко утицаја на калцијумове канале,
- ✓ утврђен је могући протективни утицај претретмана блокадом калцијумових канала помоћу верапамила,
- ✓ утврђен је протективни ефекат верапамила на акумулацију алуминијума у ткиву јетре, тестиса и бубрега.
- ✓ утврђен је утицај хроничне експозиције различитим дозама алуминијум трихлорида на морфологију тестиса и протективни ефекат верапамила.
- ✓ процењена је заступљеност дегенеративних промена у ткиву тестиса помоћу *Image J* програма за морфометријске анализе и показан протективни ефекат претретмана верапамилем на морфолошка оштећења тестиса настала услед хроничне експозиције различитим дозама алуминијум трихлорида,
- ✓ установљен је утицај хроничне експозиције различитим дозама алуминијум трихлорида на морфологију јетре и утврђен протективни ефекат претретмана верапамилем на морфолошка оштећења јетре.
- ✓ доказано је да хронична администрација алуминијума доводи до значајних промена хематолошких и биохемијских параметара са израженим дозно-зависним карактером и да премедијација верапамилем доводи до статистички значајног побољшања хематолошког и биохемијског фенотипа.
- ✓ установљен је степен апоптозе након хроничне администрације алуминијума у ткиву тестиса и јетре применом апоптотских протеина *Bcl-2* породице, односно експресију антиапоптотског *Bcl-2* и проапоптотских *Bax* и *Bid* маркера и протективни ефекат претретмана верапамилем.

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

Научна оправданост и значај урађене дисертације огледају се у чињеници да од друге половине двадесетог века прогресивно расте употреба и изложеност живог света токсичном утицају биорасположивог алуминијума. Алуминијуму смо експонирани преко воде, хране, фармацеутских и козметичких производа, као и преко аерозагађења. Резултати савремених истраживања повезују интоксикацију алуминијумом са појавом анемије, остеопорозе, енцефалопатије и низа неуродегенеративних болести (Алцхајмерове болести, паркинсонизма, аутизма), репродуктивне токсичности, респираторних обољења (астма, хронични бронхитис), имунолошких поремећаја и карцинома дојке. Алуминијум се користи као адјуванс у вакцинама, јер појачава имуни одговор У време појаве нових вируса и јачања антивакциналног покрета и страха да је алуминијум из вакцина одговоран за пораст појаве аутизма, веома је важно наћи начин за умањење његове акумулације и токсичног деловања. Патогенетски механизми токсичног деловања алуминијума су недовољно разјашњени. Главни значај и допринос ове дисертације је у препознавању поремећаја ћелијске хомеостазе калцијума као важног патогенетског механизма у еволуцији алуминијумске токсичности и употребе блокатора калцијумових канала верапамила и његовог протективног деловања који представљају значајан искорак у решавању алуминијумске токсичности.

Оцена самосталности научног рада кандидата (до 100 речи)


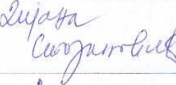


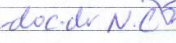
Докторанд Новица Бојанић је као истраживач сарадник ангажован на п.п. пословима у Научно истраживачком центру за биомедицину Медицинског факултета у Нишу од 2017. године. Током докторских студија врло савесно је обављао задате обавезе и показао изузетно интересовање за научни рад из области патофизиологије. Поседује сертификат за рад на експерименталним животињама и експерименте је самостално обављао. Такође је био укључен у одређивање хепцидина *elisa* тестом. Тумачење и интерпретацију добијених резултата обавио је под покровитељством ментора доц. др Дијане Стојановић. Комисија за одбрану и оцену ове докторске дисертације констатује да су научни резултати добијени из овог истраживања оригинални и да је кандидат др Новица Бојанић самостално урадио дисертацију под стручним надзором ментора доц. др Дијане Стојановић. Др Новица Бојанић је у потпуности овладао техником дизајнирања научне студије, интерпретације и публикације добијених резултата и оспособљен је за самосталан научни рад.

**ЗАКЉУЧАК (до 100 речи)**

Докторска дисертација Новице Бојанића под насловом „Протективни ефекат блокатора калцијумових канала на интоксикацију алуминијумом: експериментални модел“ представља актуелан и научно заснован рад урађен у складу са савременим принципима научно-истраживачког рада. Докторанд је одговорио постављеним циљевима и остварио допринос у препознавању поремећаја хелијске хомеостазе калцијума као важног патогенетског механизма у еволуцији алуминијумске токсичности и протективног деловања верапамила као значајан искорак у решавању алуминијумске токсичности.

Комисија констатује да је кандидат Новица Бојанић испунио све услове који су предвиђени Законом о високом образовању, Статутом Универзитета у Нишу и Статутом Медицинског факултета Универзитета у Нишу за оцену и одбрану докторске дисертације и предлаже Медицинском факултету и Универзитету у Нишу да се овај извештај усвоји и одобри јавна одбрана дисертације.

**КОМИСИЈА**

Број одлуке ННВ о именовању Комисије	ННВ 10-4530-3; сагласност ПСВ 8/19-01-006/21-035	
Датум именовања Комисије	у Нишу, 01.07.2021.	
Р. бр.	Име и презиме, звање	Потпис
1.	Проф. др Борис Ђинђић Патолошка физиологија с (Научна област)	председник 
	Медицински факултет у Нишу (Установа у којој је запослен)	
2.	Доц. др Дијана Стојановић Патолошка физиологија (Научна област)	ментор, члан 
	Медицински факултет у Нишу (Установа у којој је запослен)	
3.	Проф. др Маја Милојековић Патолошка физиологија (Научна област)	члан 
	Медицински факултет у Нишу (Установа у којој је запослен)	
4.	Проф. др Снежана Живанчевић Симоновић Патолошка физиологија (Научна област)	члан 
	Факултет медицинских наука Крагујевац (Установа у којој је запослен)	
5.	Доц. др Наташа Чоловић Интерна медицина	члан 
	Медицински факултет у Београду	

Датум и место:

.....