

МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ НОВИ САД

ИЗВЕШТАЈ О ОЦЕНИ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

I ПОДАЦИ О КОМИСИЈИ		
1. Датум и орган који је именовao комисију:		
Наставно-научно веће Медицинског факултета Универзитета у Новом Саду, на седници одржаној 23.12.2022. године, именовало је Комисију за оцену докторске дисертације.		
2. Састав комисије у складу са <i>Правилима докторских студија Универзитета у Новом Саду</i> :		
1. Велисављевић Гордана	Ванредни професор	Педијатрија-неонатологија Датум избора 25.06.2020.
презиме и име	звање	ужа научна област и датум избора
Медицински факултет Универзитета у Н.Саду		Председник комисије
установа у којој је запослен-а		функција у комисији
2. Спасојевић Слободан	Ванредни професор	Педијатрија-неонатологија Датум избора 22.9.2022.
презиме и име	звање	ужа научна област и датум избора
Медицински факултет Универзитета у Н.Саду		Члан комисије
установа у којој је запослен-а		функција у комисији
3. Андрић Силвана	Редовни професор	Физиологија животиња, датум избора 14.7.2009.
презиме и име	звање	ужа научна област и датум избора
Природно-математички факултет Универзитета у Новом Саду, департман за биологију и екологију		Члан комисије
установа у којој је запослен-а		функција у комисији
4.		
презиме и име	звање	ужа научна област и датум избора
установа у којој је запослен-а		функција у комисији
5.		
презиме и име	звање	ужа научна област и датум избора
установа у којој је запослен-а		функција у комисији
II ПОДАЦИ О КАНДИДАТУ		
1. Име, име једног родитеља, презиме: Наташа (Данило) Сташук		
2. Датум рођења, општина, држава: 29.4.1972. Нови Сад, СФРЈ		

3. Назив факултета, назив претходно завршеног нивоа студија и стечени стручни/академски назив:
Медицински факултет Универзитета у Новом Саду, доктор медицине
4. Година уписа на докторске студије и назив студијског програма докторских студија:
2015. Докторске академске студије - Клиничка истраживања

III НАСЛОВ ДОКТОРСKE ДИСЕРТАЦИЈЕ:

Утицај плаценталног хормона раста и инсулину сличног фактора раста 1 на гломеруле бубрега мишева рођених са интраутерусном рестрикцијом раста

IV ПРЕГЛЕД ДОКТОРСKE ДИСЕРТАЦИЈЕ:

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

Кратак садржај:

1. Увод

Поглавље увод је написано на 41 страни, укључује 6 слика и 1 табелу.

2. Циљеви истраживања и радне хипотезе

Поглавље циљеви и хипотезе је представљено на 1 страни текста. Приказани циљеви су постављени у односу на податке приказане у уводном поглављу, а из наведених циљева проистичу основне хипотезе истраживања.

3. Материјал и методе

У овом поглављу су детаљно описани материјали, методе, начин одабира узорка и место експерименталног истраживања на 11 страна текста и укључује 8 слика.

4. Резултати

Поглавље резултати обухвата 18 страна докторске дисертације у оквиру којих су резултати истраживања приказани у виду 6 слика, 12 графикона и 12 табела.

5. Дискусија

Поглавље дискусија је написано на 13 страна и у њему је детаљно извршена анализа добијених резултата и поређење са публикованим студијама.

6. Закључци

Закључци изведени из добијених резултата дисертације су приказани на 1 страни текста, са укупно 6 закључака.

7. Литература

Референце (укупно 251 навод) коришћене у изради дисертације су наведене према Ванкуверским правилима и изложене на 11 страна дисертације.

Целокупна дисертација садржи укупно 7 поглавља; 96 страница; 20 слика; 13 табела и 12 графикона.

V ВРЕДНОВАЊЕ ПОЈЕДИНИХ ДЕЛОВА ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ:

Наслов докторске дисертације „Утицај плаценталног хормона раста и инсулину сличног фактора раста 1 на гломеруле бубрега мишева рођених са интраутерусном рестрикцијом раста“ је јасно и прецизно формулисан, у складу са главним садржајем истраживања.

Увод је написан јасно, систематично и даје преглед постојећих података који су релевантни за тему докторске дисертације. Увод се састоји од 6 делова. Први део увода пружа основне податке о развоју уринарног тракта. У другом делу је дефинисана интраутерусна рестрикција раста, њени узроци и класификација. Такође су представљени дијагностички критеријуми, могућности праћења и превенције као и могући исход интраутерусне рестрикције раста. Потом је кроз Баркерову и Бренерову хипотезу детаљно описан утицај интраутерусне рестрикције раста на органске системе, са посебним освртом на уринарни тракт, односно бубрег. У трећем делу су приказани најчешће коришћени животињски модели интраутерусне рестрикције раста који се користе у експериментима. Четврти део увода говори о серумском цистатину Ц и креатинину као показатељима функције бубрега код интраутерусне рестрикције раста, а у петом и шестом делу увода је детаљно описано порекло, физиолошка улога на органске системе и повезаност плаценталног хормона раста и инсулину сличног фактора раста 1 са феталним растом, као и тренутна сазнања о вези између интраутерусне рестрикције раста и дефицита ових фактора.

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 складу са уоченим проблемом истраживања.

Циљеви овог истраживања, у односу на податке који су изнети у уводном поглављу, су постављени јасно и обухватају следеће:

1. Испитати да ли интраутерусна рестрикција раста утиче на смањење броја гломерула бубрега.
2. Испитати да ли примена инсулину сличног фактора раста 1 након рођења мишева са интраутерусном рестрикцијом раста утиче на број и величину гломерула
3. Испитати да ли примена плаценталног хормона раста након рођења мишева са интраутерусном рестрикцијом раста утиче на број и величину гломерула.
4. Испитати да ли је бубрежна функција мишева са интраутерусном рестрикцијом раста, који су након рођења добили инсулину сличан фактор раста 1 и плацентални хормон раста, у адулној доби статистички значајно боља у односу на оне који нису добили инсулину сличан фактор раста 1 и плацентални хормон раста.

Радне хипотезе су јасно формулисане у односу на постављене циљеве истраживања, логичне и засноване на добро аргументованим основама. Претпоставило се следеће:

1. Мишеви који су након рођења добили инсулину сличан фактор раста 1 имају у адулној доби већи број гломерула.
2. Мишеви који су након рођења добили плацентални хормон раста имају у адулној доби већи број гломерула.

3. У адултној доби, бубрежна функција мишева са интраутерусном рестрикцијом раста који су након рођења добили инсулину сличан фактор раста 1 и плацентални хормон раста је статистички значајно боља у односу на оне који нису добили инсулину сличан фактор раста 1 и плацентални хормон раста.

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** јасно је описано где и како је спроведено истраживање, који су били критеријуми за укључивање и искључивање из студије. У експерименту су коришћени мишеви из гајилишта Пастеровог завода у Новом Саду уз одобрење етичке комисије за заштиту добробити експерименталних животиња Универзитета у Новом Саду. Студија је обухватила 60 мишева, који су подељени у 6 група. Јасно и прецизно је објашњено када и на који начин су животиње жртвоване и који је био поступак узимања крви и принцип лабораторијског одређивања концентрације креатинина и цистатина Ц. Детаљно је описана хистолошка обрада материјала и припрема за морфометријску анализу ткива бубрега након екстирпације. На крају поглавља су наведене статистичке методе и софтвери коришћени за обраду добијених података.

Комисија сматра да су примењене методе истраживања описане јасно и детаљно чиме се у потпуности омогућава поновљивост експеримента. Изабране методе статистичке обраде података су адекватне и примерене истраживачком задатку 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 у виду графикона. Сви прикази праћени су јасним пратећим текстуалним тумачењима. Резултати произилазе из примењених метода уз коришћење адекватних статистичких метода. Добијени резултати у оквиру ове дисертације дају оригиналан допринос, научно су значајни и потпуно разумљиви.

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

Дискусија је приказана прегледно и исцрпно анализира добијене резултате на основу којих изводи правилне закључке. Кандидаткиња је показала добро познавање и добар избор литературе у оквиру проблематике којом се бави ова дисертација, а своје резултате је разложно и критички упоредила са литературним подацима. Дискусија је свеобухватна, прецизно и јасно написана, а коментари и тумачења добијених резултата су логични и прихватљиви. У дискусији нису утврђене нелогичности.

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 произилазе из постављених циљева, примењених метода и резултата истраживања.

У поглављу **Литература** су наведени савремени извори информација, који су коришћени за припрему истраживања и дискусију резултата, а који су цитирани у тексту докторске дисертације по Ванкуверским правилима.

Комисија сматра да је литература актуелна, прецизно цитирана и адекватна потребама 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.

Рад објављен у међународном часопису:

1. Preic S, Matic A, Jablanovic S, Matic M, Gajinovic Z, Stasuk N. Bullous aplasia cutis congenita: A report of two cases and brief review of the selected literature. *Vojnosanitetski pregled*.2019;76(3):345-8. (M23)

Апстракт са међународног скупа објављен у врхунском часопису националног значаја:

1. Mitrovic D, Ristivojevic A, Sindjic S, Smiljanic N, Matic A, Grujic Z, Ivanov G, Stasuk N. The correlation between the pathological umbilical artery doppler findings and neonatal morbidity of preterm newborns with intrauterine growth restriction.In:Selected Abstracts of the 12th International Congress of UENPS; Krakow (Poland); September 2nd-4th,2022. *J Pediatr Neonat Individual Med*. 2023;12(1):e120104. (Q4/M51)

Рад објављен у истакнутом националном часопису:

1. Stojanovic V, Doronjski A, Spasojevic S, Stasuk N, Radulovic A. Collodion Baby - a Case Report. *Serbian Journal of Dermatology and Venerology*. 2014;6(4):186-90. (M52)

VII ЗАКЉУЧЦИ ОДНОСНО РЕЗУЛТАТИ ИСТРАЖИВАЊА:

На основу добијених резултата истраживања, формулисани су јасни закључци у 6 тачака који дају одговоре на постављене циљеве и хипотезе.

1. Интраутерусна рестрикција раста нема утицаја на број гломерула бубрега. Иако постоје разлике између посматраних група, оне нису статистички значајне.

2. Давање веће дозе (10 μ г) плаценталног хормона раста је довело до смањења нумеричке густине гломерула мишева жртвованих у адултном периоду у површинској и интермедијарној зони са статистички значајном разликом у односу на групу која је добила 10 μ г инсулину сличног фактора раста 1 и у односу на контролну групу мишева који су се спонтано окотили без претходне интервенције на мајци и на њима након рођења, што може указати на потенцијално инхибиторно дејство плаценталног хормона раста на развој гломерула бубрега.

3. Већа доза (10 μ г) плаценталног хормона раста је довела и до смањења волуменске фракције гломерула мишева жртвованих у адултном периоду у површинској и интермедијарној зони са статистички значајном разликом у односу на групу која је добила 10 μ г инсулину сличног фактора раста 1, као и до статистички значајне разлике у површинској зони у односу на контролну групу мишева без интервенције. Овако потенцијално инхибиторно дејство плаценталног хормона раста на развој гломерула може настати као резултат гломеруларне склерозе услед давња овог препарата.

4. Већа доза (10 μ г) инсулину сличног фактора раста 1 повећава нумеричку густину гломерула-укупно, код мишева жртвованих у адултном периоду у односу на групе мишева које су добиле мању (2 μ г) и већу дозу (10 μ г) плаценталног хормона раста.

5. Већа доза (10 μ г) инсулину сличног фактора раста 1 повећава и волуменску фракцију гломерула-укупно, у односу на групу мишева која је добила 10 μ г плаценталног хормона раста и у односу на контролну групу мишева без интервенције. Установљено је да мања доза инсулину сличног фактора раста (1 μ г) нема овакав ефекат на гломеруле.

6. Концентрација цистатина Ц је слична у свим испитиваним групама.

7. Концентрација креатинина је значајно нижа у групи мишева који су добили 10 μ г инсулину сличног фактора раста 1 у односу на остале 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.

Резултати добијени у току истраживања су обрађени и анализирани помоћу адекватних статистичких тестова. Приказани су прегледно и систематично, помоћу графикона и табела који олакшавају њихово тумачење. Добијени резултати су уверљиви, а приказ резултата садржи све битне елементе. Интерпретација резултата је стручна и у складу са подацима из најновије литературе. Закључци су адекватни, научно оправдани и логично произилазе из добијених резултата рада, што указује да кандидаткиња добро познаје тематику дисертације.

Рад је прошао проверу плагијата који је износио 8%.

Комисија позитивно оцењује начин приказа и тумачење резултата истраживања.

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 складу са образложењем наведеним у пријави теме.

2. Да ли дисертација садржи све битне елементе?
Дисертација садржи све битне елементе, укључујући сва потребна поглавља и свеобухватне оригиналне резултате истраживања. Дисертација је написана концизно, разумљиво и резултат је самосталних истраживачких напора кандидаткиње.

3. По чему је дисертација оригиналан допринос науци?
Докторска дисертација по својој свеобухватности, добијеним резултатима и изнетим закључцима представља оригинални допринос медицинској научној мисли у сагледавању проблематике развоја бубрега код интраутерусне рестрикције раста, као могућег узрока гломеруларне хиперфилтрације, протеинурије, гломеруларне склерозе, хроничне бубрежне инсуфицијенције и артеријске хипертензије и метаболичког синдрома у одраслом добу. Резултати овог истраживања омогућују даља клиничка испитивања. Уколико се већим експерименталним и клиничким студијама потврде резултати ове докторске дисертације то би довело до смањења морбидитета новорођенчади, а затим и одраслих који су рођени са интраутерусном рестрикцијом раста. Ово је прво експериментално истраживање којим је испитиван утицај примене плаценталног хормона раста постнатално на бубреге код интраутерусне рестрикције раста.

4. Који су недостаци дисертације и какав је њихов утицај на резултат истраживања?
Детаљним увидом Комисија није уочила недостатке који би евентуално утицали на резултате истраживања у току израде докторске дисертације

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: 23.01.2023.

1. Проф.др Гордана Велисављев Филиповић

_____, председник

2. Проф.др Слободан Спасојевић

_____, члан

3. Проф.др Силвана Андрић

_____, 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.