

7 **I ПОДАЦИ О КОМИСИЈИ:**

9 1. **Датум и назив органа који је именовео комисију:** 155. Седница Наставно- научног  
10 већа Факултета ветеринарске медицине, одржана 24.04.2015. године.

11 2. **Састав комисије са назнаком имена и презимена сваког члана, звања, назива**  
12 **уже научне области за коју је изабран у звање, годином избора у звање и назив**  
13 **факултета, установе у којој је члан комисије запослен:**

14 1. др Милијан Јовановић, редовни професор, ужа научна област патологија, 1997.,  
15 Катедра за патолошку морфологију, Факултет ветеринарске медицине, Универзитет у  
16 Београду.

17 2. др Мирослав Валчић, редовни професор, ужа научна област заразне болести, 2010.,  
18 Катедра за заразне болести животиња и болести пчела, Факултет ветеринарске  
19 медицине, Универзитет у Београду

20 3. др Дарко Маринковић, доцент, ужа научна област патологија, 2011., Катедра за  
21 патолошку морфологију, Факултет ветеринарске медицине, Универзитет у Београду.

22 4. др Владимир Кукољ, доцент, ужа научна област патологија, 2012., Катедра за  
23 патолошку морфологију, Факултет ветеринарске медицине, Универзитет у Београду.

24 5. др Војин Иветић, виши научни сарадник, Патолошка морфологија, 2005, Научни  
25 институт за ветеринарство Србије, Београд

27 **II ПОДАЦИ О КАНДИДАТУ:**

28 1. **Име, име једног родитеља, презиме:** Никола, Љубомир, Васковић

29 2. **Датум рођења, општина, Република:** 04.04.1979., Краљево, Краљево, Србија

30 3. **Датум одбране, место и назив магистарске тезе\*:** 23.04.2010.год., Београд,  
31 „Патоморфолошке промене и дистрибуција вирусног антигена код птица инфицираних  
32 патогеним сојем H5N1 вируса авијарне инфлуенце“

33 4. **Научна област из које је стечено академско звање магистра наука\*:** патологија и  
34 терапија животиња

1 **III НАСЛОВ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ:** Карактеристике промена, дистрибуција  
2 антигена и експресија проинфламаторних цитокина у мозгу лисица природно  
3 инфицираних вирусом беснила

4 **IV ПРЕГЛЕД ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ (навести броја страна поглавља, слика,  
5 шема, графикона и сл.):** Докторска дисертација је написана на 136 страница и садржи  
6 следећа поглавља: Увод (2 странице), Преглед литературе (76 страница), Циљ и  
7 задаци (1 страница), Материјал и методе испитивања (6 страница), Резултати  
8 испитивања (18 страница), Дискусија (11 страница), Закључци (1 страница) и Попис  
9 литературе (21 страница). Дисертација садржи 10 фотографија, 2 графикона, 3 шеме и  
10 9 табела. На почетку тезе се налази резиме на српском и енглеском језику.

11 **V ВРЕДНОВАЊЕ ПОЈЕДИНИХ ДЕЛОВА ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ (дати кратак  
12 опис сваког поглавља дисертације: увода, прегледа литературе, циља и задатака  
13 истраживања, материјал и метода, резултата, дискусије, списка референци):**

14

15 У **уводу** се износи да је беснило акутна инфективна болест топлокрвних кичмењака  
16 која се карактерише дугом инкубацијом, симптомима обољења централног нервног  
17 система, кратким током и леталним завршетком. Иако се сматра за једну од најдуже  
18 познатих болести, а вероватно за најдуже познату зоонозу, и данас представља  
19 озбиљну претњу по здравље људи и животиња.

20 Узрочник болести је вирус који припада фамилији *Rhabdoviridae*, роду *Lyssavirus*. Има  
21 карактеристичан облик пушчаног метка и једноланчану РНК спиралу. Релативно је  
22 неотпоран у спољашњој средини, оштећују га аутолитички процеси, а осетљив је и на  
23 уобичајена дезинфекциона средства.

24 Вирус беснила је изразито неуротропан, са места продора се преко нервних  
25 завршетака, касније нерава, преноси до централног нервног система, где се умножава у  
26 цитоплазми нервних ћелија. Након тога, долази до центрифугалног ширења вируса по  
27 органима који не морају припадати нервном систему (пљувачне жлезде, корнеа).  
28 Инкубациони период је дуг, од 10 дана до неколико година, код животиња у просеку  
29 износи 2 до 8 недеља. У клиничкој слици доминирају симптоми акутног енцефалитиса.  
30 Код већине животиња болест има карактеристичан ток, са продромалним,  
31 ексцитационим и паралитичким стадијумом. Болест обично траје до 7 дана, врло ретко  
32 дуже, и завршава се угинућем.

33 Дијагноза се поставља прегледом узорака мозга методом директне  
34 имунофлуоресценције и биолошким огледом на белим мишевима, као и  
35 патохистолошким прегледом. У последње време користи се и имунохистохемија и  
36 молекуларне методе (PCR).

37 Механизми патогенезе којима вирус беснила код људи и животиња изазива  
38 енцефалитис са тако високом смртношћу и даље нису потпуно објашњени. Новија  
39 сазнања говоре да вирус беснила не уништава неуроне тако што изазива њихова  
40 структурна оштећења, већ доводи до функционалних алтерација. Сматра се да су у  
41 неуропатогенезу беснила укључени и имунски механизми домаћина, стварањем  
42 цитокина (IL1 $\beta$ , TNF $\alpha$ ) који могу имати улогу у репликацији и ширењу вируса.  
43 Истовремено, постоје претпоставке да цитокини поспешујући инфламацију могу  
44 ограничити неуроинвазивност вируса беснила. Ипак, остаје да се ове претпоставке  
45 потврде будућим истраживањима.

46 Новија истраживања дистрибуције вируса и улоге цитокина у патогенези беснила се  
47 махом односе на беснило код људи и лабораторијских животиња. То је и био један од  
48 главних разлога због кога се кандидат определио да истраживање изврши у условима  
49 природне инфекције, и то код лисице, врсте која још увек представља један од главних  
50 резервоара и вектора болести у Европи.

51

52 У поглављу **Преглед литературе** кандидат је изнео синтезу великог броја радова који  
53 се односе на историјат, епизоотологију, патогенезу, клиничку слику, патоморфолошке  
54 промене, дијагностику, терапију и профилаксу беснила код људи и животиња

1 **Циљ** ових испитивања био је да се утврди корелације патоморфолошких промена у  
2 мозгу лисица инфицираних дивљим сојем вируса беснила и дистрибуције вирусног  
3 антигена по појединим регијама мозга. Истовремено, утврђена је и њихова корелација  
4 са присуством појединих цитокина (интерлеукин 1  $\beta$ , тумор-некротични фактор  $\alpha$ ).

5 Постављени циљ реализован је кроз следеће задатке:

- 6 1. Преглед мозга лисица методом директне имунофлуоресценције и RT-PCR
- 7 2. Узорковање мозганог ткива лисица, код којих је установљено присуство вирусног  
8 антигена, за патохистолошко испитивање (фиксирање, процесирање, калупљење,  
9 сечење)
- 10 3. Микроскопска испитивања употребом хистолошких метода бојења (хематоксилин-  
11 еозин)
- 12 4. Имунохистохемијско испитивање присуства вирусног антигена по појединим  
13 деловима мозга употребом LSAB2 методе
- 14 5. Имунохистохемијско испитивање присуства цитокина по појединим деловима мозга  
15 употребом LSAB2 методе
- 16 6. Морфометријска анализа и статистичка обрада података

17  
18 У поглављу **Материјал и методе** кандидат износи да је исптано моздано ткиво десет  
19 лисица (*Vulpes vulpes*) оба пола, чији су лешеве нађени или су одстрелјене под сумњом  
20 на беснило.

21 Након узорковања мозга, поједине регије - хипокампус, мали мозак и продужена  
22 моздина, биле су испитане на присуство антигена вируса беснила методом директне  
23 имунофлуоресценције. Отисак препарати су фиксирани у хладном ацетону, а након  
24 наносења специфичних антитела инкубирани су 30 минута у влажној комори на 37°C.  
25 Коришћена су комерцијална поликлонска антитела произвођача Biorad, France (кат. бр.  
26 357-2112) и микс моноклонских антитела произвођача Sifin, Deutschland (кат. бр. FLI-B  
27 555). Оба антитела су коњугована флуоресцеин-изотиоцијанатом (FITC). Након  
28 инкубације, препарати су испирани 3 пута по 5 минута у PBS-у, деминерализованој  
29 води, осушени на ваздуху и посматрани под флуоресцентним микроскопом Zeiss Axio  
30 Observer A1.

31 Екстракција РНК је вршена на следећи начин: узорци (хипокампус, велики мозак, мали  
32 мозак и продужена моздина у количини од 1 g) су хомогенизовани у тарионику уз  
33 додатак PBS у односу 1:5. Хомогенизат је преношен у 1,5 ml епендорф тубице у  
34 количини од 0,5 ml, а потом центрифугован на 1000 обртаја у времену од једне минуте.  
35 За екстракцију РНК коришћен је супернатант по упутству произвођача кита за  
36 екстракцију MagVet DNA/RNA extraction kit (LSI, Француска). Принцип рада кита је  
37 заснован на коришћењу магнетних честица. Супернатант у количини од 0.2 ml је  
38 преношен у тубицу са 20  $\mu$ l Протеиназе К (концентрације mg/ml) и 180  $\mu$ l NM1 пуфера за  
39 лизирање (LSI, Француска) и инкубиран у воденом купатилу на 70°C 30 минута. Тубице  
40 су затим кратко центрифуговане и њихов садржај је преношен у први базенчић  
41 пластичног кертриџа у коме се налази раствор магнетних честица и пуфера за  
42 везивање. Сталак са кертриџима је затим постављан у уређај за екстракцију  
43 нуклеинских киселина Kingfisher mL, а сам процес рада уређаја претходно је задат од  
44 стране произвођача уређаја за екстракцију. Екстрахована РНК коначне запремине 80  $\mu$ l  
45 је чувана на температури од -70°C до почетка испитивања. Ланчана реакција  
46 полимеразе извођена је применом комерцијалног кита SuperScript III Platinum  
47 Quantitative One-Step RT-PCR System (Invitrogen). Мешавина за извођење RT-PCR  
48 припремана је у микротубама за сваки узорак појединачно и била је следећег састава:  
49 12,5  $\mu$ l 2X Reaction Mix-a, 0,5  $\mu$ l SuperScript™ III RT/Platinum® Taq Mix-a, 0,4  $\mu$ l forward  
50 прajмера JW12, 0,4  $\mu$ l reverse прajмера JW10, 6,2  $\mu$ l воде, 5  $\mu$ l екстраховане РНК. Укупна  
51 запремина мешавине износила је 25  $\mu$ l. Прајмери који су коришћени у испитивању су  
52 специфични за део генома (N ген) који кодира нуклеопротеин и описани су у раду  
53 Хеатона и сарадника (1997). После извођења ланчане реакције полимеразе је вршена  
54 хоризонтална гел-електрофореза испитиваних узорака ради визуелизације добијених  
55 PCR продуката. Електрофореза је вршена у комерцијалним, претходно изливеним  
56 касетама са 2% агарозним гелом и већ додатим етидијум-бромидом, у трајању од 26  
57 минута. После завршетка извођења електрофорезе, касета са гелом је пренета у Gel  
58 Дос XR систем (Bio-Rad) ради визуелизације под УВ светлом. Дужина добијеног

1 производа је поређена са молекуларним маркером Fermentas O Gene Ruler 100-1000  
2 базних парова. Појава траке (бенда) величине 581 базних парова на агарозном гелу је  
3 сматрано позитивним налазом.

4 За хистолошко и имунохистохемијско испитивање узорковани су следећи делови мозга  
5 сваке лисице: хипокампус, кора великог мозга, мали мозак и продужена мождина.

6 Узорци ткива фиксирани су 48 сати у 10% пуферизованом неутралном формалину,  
7 након чега је вршена њихова обрада у аутоматском ткивном процесору Leica TP 1020  
8 (дехидратација кроз серију алкохола, просветљавање у ксилолу, импрегнација  
9 парафином) и калупљење у парафинске блокове.

10 Парафински исечци дебљине 4-5  $\mu\text{m}$  бојени су класичном хематоксилин-еозин  
11 методом.

12 Од имунохистохемијских метода коришћена је тростепена стрептавидин-биотин метода  
13 (LSAB2). У ткивним исечцима је најпре извршено демаскирање антигена, коришћењем  
14 цитратног пуфера (pH 6,0), који је загреван у микроталасној пећници на 560 W у трајању  
15 од 21 минут. Ендогена пероксидаза је блокирана у 0,3% раствору водоник-пероксида у  
16 метанолу, на собној температури у трајању од 15 минута. Сва испирања и разблажења  
17 током реакције рађена су у PBS-у pH=7,2-7,4. Преинкубација је вршена у 10% свињском  
18 серуму у PBS-у у трајању од 20 минута на собној температури. Исечци су инкубирани са  
19 примарним антителима одговарајућег разређења и под одређеним условима  
20 инкубације. Након инкубације и испирања примарног антигена исечци су третирани  
21 одговарајућим китом за детекцију. За детекцију је коришћен кит *Dako Cytomation LSAB2*  
22 *System-HRP* (Dako, K0675).

23 Семиквантитативном анализом обухваћена је дистрибуција вирусног антигена у четири  
24 испитиване регије мозга сваке лисице - хипокампусу, кори великог мозга у нивоу *lobus*  
25 *parietalis*-а, малом мозгу и продуженој мождини. Интензитет имунохистохемијске  
26 реакције је бодован на следећи начин: негативна (-); слабо позитивна (+), када је уочена  
27 једна позитивна ћелија по видном пољу на великом увећању; умерено позитивна (++)  
28 када је уочено две до пет позитивних ћелија по видном пољу; и јако позитивна (+++),  
29 када је уочено више од пет позитивних ћелија по видном пољу на великом увећању.  
30 Ова анализа је заснована на систему коришћеном од стране истраживача (Stein и сар.,  
31 2010) уз мање модификације.

32 Морфометријска анализа извршена је коришћењем светлосног микроскопа Olympus  
33 VX51, камере Olympus Color View III и морфометријског софтвера Olympus Cell V.  
34 Утврђен је број неурона са позитивним имунохистохемијским сигналом на антиген  
35 вируса беснила од укупно педесет насумично избројаних неурона. Бројање је вршено  
36 на увећању од 400x, на насумично изабраним видним пољима, за сваку од поменутих  
37 регија мозга. Добијени резултати приказани су табеларно и графички коришћењем  
38 програма Microsoft Excel 2007.

39 При описивању добијених резултата употребљени су дескриптивни статистички  
40 показатељи (аритметичка средина, стандардна девијација, стандардна грешка  
41 аритметичке средине, интервал варијација и интерквartilна разлика). Статистичка  
42 анализа добијених података подразумевала је проверу нормалности анализираних  
43 дистрибуција јер се радило о нумеричким подацима који су добијени пребројавањем у  
44 одређеном, задатом интервалу (0-50). Тестирање на нормалност изведено је помоћу  
45 Колмогоров-Смирнов (*Kolmogorov-Smirnov*) теста и није установљена сигнификантна  
46 разлика одступање од нормалног распореда ( $p > 0,05$ ). На основу таквог резултата за  
47 даља тестирања значајности разлика између испитиваних група примењени су  
48 параметријски тестови ANOVA, као групни тест, и Tukey тест као појединачни.  
49 Сигнификантност разлика установљена је на нивоу сигурности од 0,99. Сви резултати  
50 приказани су табеларно и графички. При статистичкој анализи коришћен је статистички  
51 пакет PASW Statistics 18.

52

53 У поглављу **Резултати испитивања** кандидат је текстуално, фотографијама,  
54 графиконима и табеларно приказао резултате патоморфолошког,  
55 имунофлуоресцентног, молекуларног и имунохистохемијског испитивања.

1      Методом директне имунофлуоресценције, код свих десет испитиваних узорак  
2      утврђено је присуство антигена вируса беснила. У отисак препаратима уочене су  
3      округле инклузије различитих величина, које флуоресцирају сјајно зелено. Око  
4      појединих инклузија били су присутни флуоресцентни прстенови који подсећају на  
5      ореоле. Околно ткиво било је мутно тамнозелене боје. Такође, код свих испитиваних  
6      узорак методом RT-PCR утврђено је присуство генома вируса беснила.

7      Патохистолошким прегледом код свих лисица утврђене су промене у типу акутног  
8      негнојног енцефалитиса. Њихов интензитет је био од веома благог до јасно израженог,  
9      у зависности од животиње и у мањој мери од регије мозга.

10     У свим испитиваним регијама мозга утврђена је пролиферација микроглија ћелија, које  
11     су биле распоређене дифузно (дифузна глиоза) или фокално, у виду накупина глија  
12     ћелија које формирају чвориће (такозвани Бабесови чворићи). Уочено је и умножавање  
13     перинеуронске олигодендроглије – сателитоза, и неуронофагија – фагоцитоза  
14     оштећених неурона од стране активираних микроглија ћелија.

15     У пирамидалним неуронима коре великог мозга и хипокампуса, а нарочито у великим  
16     неуронима једара продужене мождине запажене су дистрофичне промене у виду  
17     бубрења, кариоллизе, кариопикнозе и лизирања Нислове супстанце. Запажен је и едем  
18     сиве и беле супстанце. Код две животиње у неуронима малог мозга и продужене  
19     мождине уочено је накупљање липофусцина.

20     Око крвних судова запажене су накупине лимфоцита и хистиоцита (периваскуларни  
21     инфилтрати), дебљине једног до неколико слојева. Код пар животиња запажена је и  
22     пролиферација ендотелних ћелија крвних судова – ендотелиоза.

23     Негријева телашца, овалне, јасно ограничене, интрацитоплазматске еозинофилне  
24     инклузије са нешто светлијим унутрашњим телашцима, нађена су код три лисице, и то у  
25     пирамидалним неуронима коре великог мозга и хипокампуса.

26     Код две лисице је запажен серо-лимфоцитни лептоменингитис. У инфилтратима су, као  
27     и у периваскуларним инфилтратима паренхима, преовладавали лимфоцити и  
28     моноцити, уз мањи број плазма ћелија.

29     Као спорадичан налаз запажена су крвављења у кори великог мозга, хипокампусу и  
30     малом мозгу.

31     Антиген вируса беснила је имунохистохемијски доказан у свим испитиваним узорцима.  
32     Позитиван сигнал у виду појединачних и дифузних зрнастих или овалних хомогених  
33     структура смеђе боје запажен је у перикариону неурона, као и у њиховим аксонским и  
34     дендритским продужецима.

35     Утврђена је веома широка дистрибуција вирусног антигена, који је, у мањој или већој  
36     мери, доказан у свим деловима мозга испитиваних лисица.

37     Узорци код којих су патохистолошким испитивањем установљене изражене запаљенске  
38     промене су имунохистохемијски испитани на присуство проинфламаторних цитокина.

39     Интерлеукин 1 $\beta$  и тумор-некротични фактор  $\alpha$  су имунохистохемијски доказани у зонама  
40     запаљенских промена. Позитивни сигнал је уочен у микроглија ћелијама, макрофагима  
41     и лимфоцитима периваскуларних накупина и меке можданице.

42     Интензитет експресије је варирао, у зависности од степена изражености запаљенских  
43     промена. У зонама са израженим запаљенским променама експресија  
44     проинфламаторних цитокина је била знатно интензивнија него у зонама са благим  
45     запаљенским променама. Уочена је директна позитивна зависност између интензитета  
46     експресије цитокина и степена запаљенских промена.

47     У испитиваним узорцима није уочена веза између дистрибуције антигена вируса  
48     беснила и проинфламаторних цитокина.

49     Тестирање на нормалност изведено је помоћу Колмогоров-Смирнов (*Kolmogorov-*  
50     *Smirnov*) теста и није установљена сигнификантна разлика одступање од нормалног  
51     распореда ( $p > 0,05$ ). На основу таквог резултата за даља тестирања значајности  
52     разлика између испитиваних група примењени су параметријски тестови ANOVA, као  
53     групни тест и Tukey тест као појединачни. Сигнификантност разлика установљена је на  
54     нивоу сигурности од 0,99. Анализирајући дескриптивне статистичке параметре броја

1 неурона у којима је утврђено присуство вирусног антигена, установљено је да је  
2 статистичко сигнификантно ( $p < 0,01$ ) најмањи број позитивних ћелија био у кори великог  
3 мозга ( $14,80 \pm 5,43$ ) у односу на број позитивних ћелија у хипокампусу ( $30,50 \pm 9,37$ ) и  
4 продуженој мождини ( $28,80 \pm 11,47$ ). Добијени статистички показатељи указују на  
5 повећан варијабилитет испитиваних делова мозга, који се кретао од 30,73% код  
6 хипокампуса до 42,18% код малог мозга.

7  
8 У **Дискусији** кандидат резултате до којих је дошао током ових испитивања критички  
9 разматра и пореди са резултатима сличних испитивања других аутора.

10  
11 У поглављу **Списак литературе** наведено је 220 референци.  
12

## 13 **VI ЗАКЉУЧЦИ ИСТРАЖИВАЊА (навести закључке који су приказани у докторској** 14 **дисертацији):**

15 На основу спроведених истраживања и добијених резултата изведени су следећи  
16 закључци:  
17

- 18 1. Присуство вируса беснила је успешно доказано у свим испитиваним узорцима  
19 методама директне имунофлуоресценције, RT-PCR и имунохистохемијски.
- 20 2. Промене у типу негнојног енцефалитиса су установљене код свих испитиваних  
21 животиња.
- 22 3. Установљена је широка дистрибуција вирусног антигена, чије је имунохистохемијска  
23 визуелизација била најинтензивнија у хипокампусу и продуженој мождини.
- 24 4. Није установљена зависност између патоморфолошких промена и дистрибуције  
25 вирусног антигена.
- 26 5. Експресија проинфламаторних цитокина (интерлеукин 1 $\beta$ , тумор-некротични фактор  
27  $\alpha$ ) установљена је у зонама запаљења, и то у глија ћелијама, макрофагама и  
28 лимфоцитима.
- 29 6. Установљена је позитивна зависност између запаљенских промена и дистрибуције  
30 проинфламаторних цитокина.  
31

## 32 **VII ОЦЕНА НАЧИНА ПРИКАЗА И ТУМАЧЕЊА РЕЗУЛТАТА ИСТРАЖИВАЊА** 33 **(навести да ли су добијени резултати у складу са постављеним циљем и** 34 **задацима истраживања, као и да ли закључци произилазе из добијених** 35 **резултата):**

36 Кандидат је користио савремену и актуелну методологију за идентификацију и  
37 доказивање вируса беснила, процену патоморфолошких промена, као и за процену  
38 експресије и распрострањености инфламаторних цитокина. Резултати спроведених  
39 истраживања у потпуности су у сагласности са постављеним циљевима и задацима  
40 истраживања. Резултати су поред текстуалног приказа документовани са 10  
41 фотографија, 2 графикона 3 шеме и 9 табела. Текст је написан концизно, јасним и  
42 разумљивим стилем. Резултати су правилно и критички тумачени.

## 44 **VIII КОНАЧНА ОЦЕНА ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ:**

45 1. **Да ли је дисертација написана у складу са образложењем наведеним у пријави**  
46 **теме?**

47 Докторска дисертација магистра ветринарских наука Николе Васковића је написана у  
48 складу са образложењем наведеним у пријави теме. Примењене методе испитивања су  
49 добро одабране и прилагођене циљу и задацима дисертације.

1

2 **2. Да ли дисертација садржи све елементе прописане за завршену докторску**  
3 **дисертацију?**

4 Дисертација садржи све битне елементе који се захтевају за завршену докторску  
5 дисертацију

6 **3. По чему је дисертација оригиналан допринос науци?**

7

8 Пажљивом анализом достављеног рукописа Комисија је мишљења да је кандидат  
9 одабрао актуелну и веома значајну проблематику за своју дисертацију. Постављени  
10 задаци у потпуности су извршени, коришћене су савремене методе које обезбеђују  
11 поузданост и репродуцибилност, а резултати до којих је дошао представљају  
12 оригиналан допринос у расветљавању патологије и патогенезе беснила код дивљих  
13 животиња. Досадашња истраживања улоге цитокина у патогенези беснила углавном су  
14 се односила на беснило код људи и лабораторијских животиња. Присуства цитокина у  
15 регијама инфламације и њихове корелације са морфолошким променама, а не са  
16 дистрибуцијом вирусног антигена расветљавају улоге цитокина у патогенези болести.

17 Ово комплексно истраживање осветљава патологију и патогенезу беснила из  
18 различитих углова, омогућује поређење са истоветним процесом код људи и може се  
19 сматрати значајним и са становишта компаративне патологије.

20

21 **IX ПРЕДЛОГ:**

22 **На основу укупне оцене дисертације, комисија предлаже (одабрати једну од**  
23 **три понуђених могућности):**

24 - да се докторска дисертација прихвати а кандидату одобри одбрана

25

26 **ДАТУМ**

27 05.05. 2015

28

**ПОТПИСИ ЧЛАНОВА КОМИСИЈЕ**

29

30

31

1. др Милијан Јовановић, редовни професор

32

2. др Мирослав Валчић, редовни професор

33

3. др Дарко Маринковић, доцент

34

4. др Владимир Кукољ, доцент

35

5. др Војин Иветић, виши научни сарадник