

**ИЗВЕШТАЈ О ОЦЕНИ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ****ПОДАЦИ О КАНДИДАТУ**

Презиме, име једног родитеља и име	Илић Мирослав Соња
Датум и место рођења	11.04.1980. Ниш

**Основне студије**

Универзитет	Универзитет у Нишу
Факултет	Медицински факултет
Студијски програм	медицина
Звање	доктор медицине
Година уписа	1999.
Година завршетка	2006.
Просечна оцена	9,03

**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
Студијски програм	Молекуларна медицина
Година уписа	2008.
Остварен број ЕСПБ бодова	187
Просечна оцена	9.72

**НАСЛОВ ТЕМЕ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ**

Наслов теме докторске дисертације	Протективни ефекти кверцетина и аминокванидина код пацова са акутном бубрежном инсуфицијенцијом изазваном цисплатином
Име и презиме ментора, звање	Ненад Стојиљковић, доцент
Број и датум добијања сагласности за тему докторске дисертације	06-ММ-53/08, 30.10.2015.

**ПРЕГЛЕД ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ**

Број страна	118
Број поглавља	7
Број слика (шема, графикона)	21
Број табела	1
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>S. Ilic, N. Stojiljkovic, S. Veljkovic, M. Veljkovic, P. Randjelovic, D. Sokolovic, G. Stojanovic. Morphometric study of structural kidney damages caused by cisplatin in rats. Effects of quercetin. Acta Microscopica. 2016; 25(4):128-137.</p> <p>Циљ рада била је морфометријска анализа оштећења структура бубрежног ткива након апликације цисплатина, као и испитивање протективног ефекта кверцетина код модела нефротоксичности изазване цисплатином. Истраживање је рађено на 32 пацова Вистар соја подељених у четири групе. Животињама из ЦИС групе апликован је цисплатин, ЦИСКУ група је добијала цисплатин и кверцетин, КУ група кверцетин, а К група физиолошки раствор. Одређивани су биохемијски параметри у крви, концентрација параметара оксидативног стреса у хомогенату бубрежног ткива, патохистолошка анализа ткива бубрега, као и квантификација структурних оштећења морфометријском анализом. Показано је да примена кверцетина има протективно дејство на нефротоксични ефекат цисплатина.</p>	
2	<p>Ilić S, Stojiljković N, Veljković M, Veljković S, Stojanovic G. Protective effect of quercetin on cisplatin-induced nephrotoxicity in rats. Facta Universitatis Series: Medicine and Biology. Vol. 16(2):71-75, 2014.</p> <p>Рад представља испитивање евентуалних протективних ефеката кверцетина на нефротоксичност цисплатина. Експерименти су рађени на 32 Вистар пацова подељена у 4 групе. ЦИС група је једнократно добила цисплатин, ЦИСКУ група је примала кверцетин и цисплатин, КУ група је примала само кверцетин и К група физиолошки раствор. Одређиване су концентрације уреје, креатинина, натријума и калијума у крви, концентрација МДА у хомогенату бубрежног ткива и морфолошке промене у бубрегу уз помоћ хистолошких препарата бојених ХЕ методом. Показано је да кверцетин испољава значајан протективни ефекат код акутне бубрежне слабости изазване цисплатином, највероватније ублажавањем оксидативног стреса.</p>	
3	<p>Sonja Ilić, Nenad Stojiljković, Milica Veljković, Slavimir Veljković. Experimental model of acute renal failure induced by cisplatin. 4th Congress of Medical Doctors of the Republic of Srpska, Spa Vrućica, Teslić, November 12-15th 2015. Zbornik sažetaka i izabranih radova u cjelini, pp.86-90.</p> <p>Циљ истраживања био је испитивање повезаности између морфолошких и функционалних промена у бубрезима пацова третираних цисплатином. Експерименти су изведени на 24 пацова Вистар соја, подељених у две експерименталне групе. КОН група добијала је физиолошки раствор 5 дана, ЦИС група добијала је цисплатин једнократно у дози од 8 мг/кг интраперитонеално. За патохистолошку анализу ткиво бубрега је бојено хематоксилин-еозин и Јонес-сребро метенамин методама бојења. Биохемијским анализама одређиване су концентрације уреје, креатинина, калијума и натријума у крви. Резултати истраживања показали су да цисплатин узрокује морфолошке промене тубула и гломерула које су удружене са функционалним променама бубрега, што је доказано измењеним биохемијским параметрима.</p>	

**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

Кандидат Соња Илић је испунила све предиспитне и испитне обавезе предвиђене Планом и програмом Докторских академских студија-програм Молекуларна медицина. Кандидат је објавио три рада који садрже резултате истраживања у оквиру докторске дисертације и то: рад у истакнутом часопису од међународног значаја на SCIE листи (категорије M23), рад у часопису националног значаја категорије M52 (у издаваштву Универзитета у Нишу), као и један рад категорије M33. Завршио је писање докторске дисертације која представља резултат вишегодишњег експерименталног рада и испунио све услове за оцену и одбрану докторске дисертације.

**ВРЕДНОВАЊЕ ПОЈЕДИНИХ ДЕЛОВА ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ**

Кратак опис појединих делова дисертације (до 500 речи)

У **уводном делу** докторске дисертације, дат је савремени приступ настанка акутне бубрежне инсуфицијенције (АБИ) изазване цисплатином. Детаљно је приказан преглед најновијих sazнања о цисплатину, нефротоксичности изазване цисплатином и механизмима који до ње доводе, као и о досадашњим познатим ефектима кверцетина и аминокванидина. У уводном делу изнет је и могући протективни ефекат кверцетина и аминокванидина на АБИ изазвану цисплатином.

**Циљеви истраживања** докторске дисертације постављени су јасно и прецизно са акцентом на локализацију нефротоксичног дејства цисплатина, на морфолошке и функционалне промене у бубрегу, биохемијске промене у крви, као и на испитивање параметара оксидативног стреса као једног од могућих механизма у настанку нефротоксичности изазване цисплатином. Посебна пажња посвећена је могућем ренопротективном дејству кверцетина и аминокванидина на цисплатином изазвану акутну бубрежну инсуфицијенцију.

**Методологија рада** одговара постављеним циљевима и детаљно је објашњена. Све експерименталне процедуре одобрене су од стране Етичког комитета Медицинског факултета у Нишу (број 01-5518-8). Експериментални модел АБИ изазиван је једнократном интраперитонеалном апликацијом цисплатина у дози од 8 мг/кг (ЦИС група). Контролна група је добијала физиолошки раствор (1 мл/дан) интраперитонеално (и.п.) 9 дана. Животиње у групама КУ и АГ су представљале позитивне контроле и примале и.п. кверцетин (50 мг/кг), тј. аминокванидин (100 мг/кг) током 9 дана. Животиње у ЦИСКУ групи третиране су истом дозом цисплатина и кверцетином (50 мг/кг) и.п. током 9 дана. Група ЦИСАГ је третирана истом дозом цисплатина и аминокванидином (100 мг/кг) и.п. током 9 дана. Све животиње су жртвоване деветог дана од почетка експеримента. Непосредно након анестезирања и вивисекције узимано је 2 мл крви из аорте за биохемијске анализе, као и исечци бубрега за микроморфолошка и морфометријска испитивања. Квантитативна евалуација структурних и функционалних оштећења бубрега изазваних цисплатином је вршена помоћу патохистолошких, биохемијских и морфометријских анализа. Анализа и поређење резултата рада обављена је правилном статистичком методологијом. Статистичка обрада података извршена је израчунавањем средњих вредности и стандардне девијације, а статистичка значајност утврђивана је у Prism 5 статистичком програму уз примену АНОВА теста и пост хок Такијевог (Тукеу) теста

У поглављу **резултати** рада изнет је детаљан преглед добијених резултата истраживања бројним сликама, графиконима и табелом, а који у потпуности произилазе из примењене методологије истраживања. Приказани су следећи резултати: биохемијских анализа крви, анализе маркера оксидативног стреса и антиоксидативне заштите у ткиву бубрега (MDA, AOPP и CAT), патохистолошке и анализе морфометријских испитивања ткива.

**Дискусија** је обухватила темељно упоређивање добијених резултата са сличним подацима из литературе. Изнети су актуелни подаци из најновије литературе о механизмима нефротоксичног дејства цисплатина, као и о његовом дејству на развој акутне бубрежне инсуфицијенције. У дискусији су детаљно описани ренопротективни ефекти кверцетина и аминокванидина на развој АБИ изазване цисплатином. Савремена методологија рада имала је за последицу коришћење бројних литературних референци најновијег датума и дискусију резултата у светлу савремених сазнања о овом проблему.

**Закључци** урађене докторске дисертације се налазе на крају у посебном поглављу и проистичу из резултата рада и директно дају одговоре на питања постављена у поглављу циљеви рада. Уједно ови закључци отварају нове перспективе за наставак даљих истраживања на овом пољу.

#### **ВРЕДНОВАЊЕ РЕЗУЛТАТА ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ**

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

Дизајн студије, методологија рада и добијени резултати су у потпуности допринели остваривању свих циљева који су постављени у пријави докторске дисертације. Одређени су: локализација нефротоксичног дејства цисплатина, квантификација морфолошких и функционалних промена у бубрегу насталих под дејством цисплатина, испитани су параметри оксидативног стреса, као једног од могућих механизма нефротоксичности изазване цисплатином, одређен је однос између морфолошких промена у бубрегу, биохемијских промена у крви и промена маркера оксидативног стреса код свих експерименталних група пацова и испитивано је могуће протективно дејство кверцетина и аминокванидина на нефротоксичност изазвану цисплатином. Резултати истраживања доприносе прецизнијем објашњењу механизма нефротоксичности цисплатина, указују на структуре бубрега које су највише морфолошки и функционално измењене код АБИ изазване цисплатином и посебно наглашавају протективне ефекте кверцетина и аминокванидина на акутну бубрежну инсуфицијенцију изазвану цисплатином.

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

Нефротоксичност цисплатина јесте област која је веома заступљена у литератури, због веома честе примене цисплатина у клиничкој пракси. Рађена су и бројна истраживања о могућим превентивним деловањима различитих супстанци, које би ублажиле нежељена дејства цисплатина, тако да је предложена тема истраживања врло актуелна и у потпуности је усклађена са доступним литературним подацима. У доступној литератури, до сада је примена кверцетина и аминокванидина код нефротоксичности изазване цисплатином описана у само неколико радова. Међутим, морфометријска анализа гломерула и проксималних и дисталних тубула и квантификација промена утврђених хистолошком анализом бубрежног ткива до сада у оваквим и сличним истраживањима није рађена. Такође, нема података о утицају кверцетина и аминокванидина у цисплатин индукованој акутној бубрежној инсуфицијенцији на параметре оксидативног стреса који показују ниво оксидације протеина (AOPP).

Истраживање је методолошки адекватно спроведено, а резултати су анализирани у складу са савременом статистичком методологијом и у односу на најновију литературу. Резултати ове докторске

дисертације дају значајан допринос у разјашњењу механизма нефротоксичности цисплатина, што даје веће могућности за примену различитих нефропротективних агенаса у превенцији и ублажавању АБИ изазване цисплатином. Посебно, резултати овог истраживања указују на протективне ефекте кверцетина и аминокванидина и дају могућности за даља испитивања, али и примену испитиваних антиоксиданаса у терапији оштећења бубрега изазваних цисплатином.

Оцена самосталности научног рада кандидата (до 100 речи)

Кандидат је највећи део експерименталног истраживања спроведеног у оквиру докторске дисертације самостално обавио. Самостално је извела: експериментални део, укључујући рад са експерименталним животињама, одређивање параметара оксидативног стреса, морфометријску анализу, интерпретирала је добијене експерименталне резултате, статистички их обрадила и дискутовала упоређујући их са најновијим релевантним литературним подацима. Такође је самостално налазила и користила савремену литературу из области истраживања, писала радове који садрже резултате истраживања, као и докторску дисертацију у целини. Све горе наведено указује на изузетну самосталност и склоност кандидата ка научноистраживачком раду.

### ЗАКЉУЧАК (до 100 речи)

Докторска дисертација под називом „Протективни ефекти кверцетина и аминокванидина код пацова са акутном бубрежном инсуфицијенцијом изазваном цисплатином“ представља оригиналан научно истраживачки рад са значајним научним доприносом из области експерименталне медицине – ужа научна област Физиологија. На основу детаљне анализе методологије, циљева и резултата истраживања, Комисија сматра да је докторска дисертација резултат самосталног и оригиналног научног истраживања са успешно реализованим постављеним циљевима, те да је кандидат испунио све услове за одбрану докторске дисертације. Комисија са задовољством предлаже Наставно-научном већу Медицинског факултета у Нишу да усвоји позитивну оцену ове докторске дисертације и одобри асист. др Соњи Илић јавну одбрану.

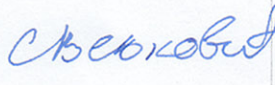
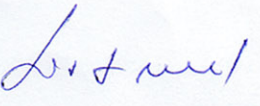
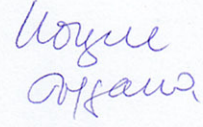
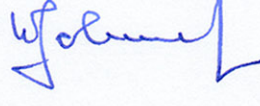
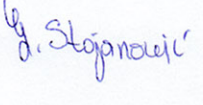
### КОМИСИЈА

Број одлуке ННВ о именовану Комисије

8/19-01-001/17-007

Датум именовања Комисије

25.01.2017.

Р. бр.	Име и презиме, звање		Потпис
1.	Проф. др Славимир Вељковић	председник	
	Медицина (Научна област)	Медицински факултет, Универзитет у Нишу (Установа у којој је запослен)	
2.	Доц. др Ненад Стојиљковић	ментор, члан	
	Медицина (Научна област)	Медицински факултет, Универзитет у Нишу (Установа у којој је запослен)	
3.	Проф. др Гордана Коцић	члан	
	Медицина (Научна област)	Медицински факултет, Универзитет у Нишу (Установа у којој је запослен)	
4.	Проф. др Иван Јовановић	члан	
	Медицина (Научна област)	Медицински факултет, Универзитет у Нишу (Установа у којој је запослен)	
5.	Проф. др Гордана Стојановић	члан	
	Хемија (Научна област)	Природно-математички факултет, Универзитета у Нишу (Установа у којој је запослен)	

Датум и место:

.....