

ПРИМЉЕНО: 10.11.2014			
Срг. бр.	Б. бр.	ФИЛОСОФСКОС	
04	1110/10	-	-

Институт за сатрање  
5.11.2014.  
проф. Синиша Станковић

**НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ  
ПРИРОДНО-МАТЕМАТИЧКОГ ФАКУЛТЕТА У КРАГУЈЕВЦУ И  
СТРУЧНОМ ВЕЋУ ЗА ПРИРОДНО-МАТЕМАТИЧКЕ НАУКЕ  
УНИВЕРЗИТЕТА У КРАГУЈЕВЦУ**

На редовној седници одржаној 29.10.2014. године, Наставно-научно веће Природно-математичког факултета Универзитета у Крагујевцу, на основу члана 48. Статута Универзитета у Крагујевцу и члана 58. Статута Природно-математичког факултета, је одлуком број 1010/IX-1 именовало Комисију за преглед, оцену и одбрану докторске дисертације под насловом: „Ефекти кверцетина и епикатехина на оксидативно-антиоксидативни статус пацова третираних бакар(II)-јоном“ кандидата **Јелене М. Младеновић**, дипломираног биолога у следећем саставу:

1. Др Бранка И. Огњановић, ванредни професор Природно-математичког факултета Универзитета у Крагујевцу, ужа научна област: Физиологија животиња и човека и молекуларна биологија – **ментор**;
2. Др Андраш Ш. Штајн, редовни професор Природно-математичког факултета Универзитета у Крагујевцу, ужа научна област: Физиологија животиња;
3. Др Зорица С. Саичић, научни саветник Института за биолошка истраживања „Синиша Станковић“, Универзитет у Београду, ужа научна област: Физиологија.

На основу приложене документације и рукописа, сагласно члану 58. став 3. Статута Природно-математичког факултета у Крагујевцу, Комисија подноси Наставно-научном већу Природно-математичког факултета следећи

**ИЗВЕШТАЈ**

Кандидат **Јелена М. Младеновић**, дипломирани биолог је сагласно Правилнику о пријави, изради и одбрани докторске дисертације Универзитета у Крагујевцу, одлуци број 40/XII-1 Наставно-научног већа Природно-математичког факултета Универзитета у Крагујевцу од 16.01.2014. године и одлуци број IV-01-14/12 Стручног већа за природно-математичке науке Универзитета у Крагујевцу од 23.01.2014. године, поднела рукопис докторске дисертације под насловом: „Ефекти кверцетина и епикатехина на оксидативно-антиоксидативни статус пацова третираних бакар(II)-јоном“.

## **1. Значај и допринос докторске дисертације са становишта актуелног стања у одређеној научној области**

Докторска дисертација кандидата **Јелене М. Младеновић** под насловом „**Ефекти кверцетина и епикатехина на оксидативно-антиоксидативни статус пацова третираних бакар(II)-јоном**“ је из научне области Биологија, односно уже научне области Физиологија животиња и човека и молекуларна биологија. Предмет истраживања је испитивање потенцијалних антиоксидативних и цитопротективних ефеката флавоноида кверцетина и епикатехина на оксидативно-антиоксидативни статус пацова третираних бакар(II) хлоридом.

Резултати истраживања у оквиру ове докторске дисертације показују да је бакар у субхроничном третману индуковао оксидативна оштећења у еритроцитима и ткиву јетре која учествује у његовом метаболизму. Комбинованим третманом флавоноида кверцетина и епикатехина остварен је синергизам и показан је антиоксидативни и цитопротективни ефекат у условима бакром изазваног оксидативног стреса. Ефекти кверцетина и епикатехина и механизми њиховог антиоксидативног деловања су сложени и још увек недовољно истражени, посебно ефекти на оксидативно-антиоксидативни статус еритроцита и ткива пацова субхронично третираних бакром.

Детаљно испитивање и карактерисање механизма флавоноида значајно је за разумевање многобројних процеса и стога ова истраживања дају комплетну слику о ефектима кверцетина и епикатехина, као и њихов утицај на оксидативно-антиоксидативни статус, као и могућност коришћења у терапеутске сврхе, јер могу да буду присутна у свакодневной исхрани људи, а њихова орална токсичност их чини безбедним за употребу. Истраживање је засновано на савременим научним сазнањима, методолошки је добро постављено и адекватно спроведено, а проистекли резултати омогућавају потпуније разумевање антиоксидативне активности ових флавоноида и њиховог терапеутског потенцијала. На основу увида у резултате приказане у оквиру докторске дисертације кандидата Јелене М. Младеновић, Комисија је закључила да ова докторска дисертација представља значајан допринос у области Физиологија животиња и човека и молекуларна биологија.

## **2. Оцена да је урађена докторска дисертација резултат оригиналног научног рада кандидата у одговарајућој научној области**

Имајући у виду доступне литературне податке из области поднетог рукописа докторске дисертације, као и предмет, хипотезе, образложени циљ и резултате истраживања, Комисија је утврдила да је докторска дисертација под насловом: „**Ефекти кверцетина и епикатехина на оксидативно-антиоксидативни статус пацова третираних бакар(II)-јоном**” резултат оригиналног научног рада кандидата.

### 3. Преглед остварених резултата рада кандидата у одређеној научној области

Кандидат **Јелена М. Младеновић**, дипломирани биолог, бави се научно-истраживачким радом у области Биологија. Посебан аспект њеног истраживања односи се на проучавање оксидативно/антиоксидативног метаболизма. Осим научних радова везаних за тему и област докторске дисертације, публиковани радови кандидата односе се и на резултате из уже области Методика наставе природних наука, с обзиром да је кандидат у звању асистента запослен на Факултету педагошких наука Универзитета у Крагујевцу.

Резултати научно-истраживачког рада кандидата **Јелене М. Младеновић** објављени су у међународним часописима са SCI листе (M21 – 1 рад, M23 – 2 рада), у часописима националног значаја (M52 – 1 рад и M53 – 1 рад), и саопштени на међународним научним скуповима (M34 – 6 саопштења) и националним научним скуповима (M63 – 2 саопштења и M64 – 6 саопштења), што укупно чини 19 библиографских јединица. Објављен рад из категорије M21 цитиран је у 14 радова публикованих у међународним часописима (извор Scopus).

#### Библиографија кандидата Јелене М. Младеновић

##### Радови објављени у научним часописима међународног значаја (M20)

1. Branka I. Ognjanović, Nataša Z. Djordjević, Miloš M. Matic, Jasmina M. Obradović, **Jelena M. Mladenović**, Andraš Š. Štajn, Zorica S. Saičić (2012). *Lipid Peroxidative Damage on Cisplatin Exposure and Alterations in Antioxidant Defense System in Rat Kidneys: A Possible Protective Effect of Selenium*. International Journal of Molecular Sciences, 13 (2), 1790–1803. doi:10.3390/ijms13021790  
(M21) IF<sub>2011</sub>: 2.598; ISSN: 1422-0067.
2. **Mladenović Jelena**, Ognjanović Branka, Djordjević Nataša, Matic Miloš, Knežević Veroljub, Štajn Andraš, Saičić Zorica (2014). *Protective effects of oestradiol against cadmium-induced changes in blood parameters and oxidative damage in rats*. Archives of Industrial Hygiene and Toxicology, 65 (1), 37–46. doi:10.2478/10004-1254-65-2014-2405  
(M23) IF<sub>2013</sub>: 0,727; ISSN: 0004-1254.
3. **Jelena M. Mladenović**, Milica G. Paunović, Miloš M. Matic, Veroljub S. Knežević, Branka I. Ognjanović, Andraš Š. Štajn and Zorica S. Saičić. (2014). *Copper-induced changes of lipid peroxidation and haemato-biochemical parameters in blood of rats: protective role of flavonoids*. Archives of Biological Sciences 66 (3), 1271-1279. doi:10.2298/ABS1403271M  
(M23) IF<sub>2013</sub>: 0.607; ISSN: 0354-4664.

##### Радови објављени у научним часописима националног значаја (M50)

1. Симић, В., Павловић, С., Милошевић, С., **Тошић, Ј.**, Кљујић, Л. (1999). *Центар за очување биодиверзитета акватичних екосистема Србије у ex-situ условима: Акваријум „Крагујевац“*. Заштита природе, 51(2), 171–181.  
(M53)

2. Турчић Светлана, **Младеновић Јелена** (2011). *Вода, (не)пресушно благо – чињенице о води у свести деце основношколског узраста*. Узданица, VIII/2, 267–276.

(M52) ISSN: 1451-673X

### Радови објављени у зборницима међународних научних скупова (M30)

1. Milovanović JM, Ognjanović BI, Trbojević IS, **Mladenović JM**, Djordjević NZ, Marković SD, Štajn AŠ, Saičić ZS. *Cisplatin induced changes in antioxidative defense enzyme activities in the rat kidneys: Protective role of selenium*. 2nd Congress of Physiological Sciences of Serbia with International Participation „Current trends in physiological sciences“, September 17-20, 2009, Kragujevac, Serbia, Abstract P98. (M34)
2. **Mladenović JM**, Ognjanović BI, Trbojević IS, Milovanović JM, Djordjević NZ, Marković SD, Štajn AŠ, Saičić ZS. *Protective effect of vitamin C on antioxidant defense system in the liver of rats treated with cisplatin*. 2nd Congress of Physiological Sciences of Serbia with International Participation „Current trends in physiological sciences“, September 17-20, 2009, Kragujevac, Serbia, Abstract P99. (M34)
3. Trbojević IS, Ognjanović BI, Milovanović JM, **Mladenović JM**, Djordjević NZ, Marković SD, Štajn AŠ, Saičić ZS. *Role of selenium in ameliorating the cisplatin induced oxidative damage to kidney and liver in rats*. 2nd Congress of Physiological Sciences of Serbia with International Participation „Current trends in physiological sciences“, September 17-20, 2009, Kragujevac, Serbia, Abstract P103. (M34)
4. Matić MM, Paunović MG, **Mladenović JM**, Djordjević NZ, Babić GM, Ognjanović BI, Štajn AŠ, Saičić ZS. *Quercetin and vitamin C protects nicotine-induced oxidative stress in erythrocytes of rats*. 3rd Congress of Physiological Sciences of Serbia with International Participation „Molecular, cellular and integrative basis of health and disease: Transdisciplinary approach“. Military Medical Academy, October 29-31, 2014. Belgrade, Serbia. Abstract 139. (M34)
5. **Mladenović JM**, Ognjanović BI, Matić MM, Paunović MG, Štajn AŠ, Saičić ZS. *The protective effects of Quercetin and (-)-Epicatechin against copper-induced oxidative stress in rat erythrocytes*. 3rd Congress of Physiological Sciences of Serbia with International Participation „Molecular, cellular and integrative basis of health and disease: Transdisciplinary approach“. Military Medical Academy, October 29-31, 2014. Belgrade, Serbia. Abstract 147. (M34)
6. Paunović MG, Matić MM, **Mladenović JM**, Djordjević NZ, Babić GM, Ognjanović BI, Štajn AŠ, Saičić ZS. *Potential protective effects of beta-glucan and vitamin C on paracetamol-induced oxidative stress in rats*. 3rd Congress of Physiological Sciences of Serbia with International Participation „Molecular, cellular and integrative basis of health and disease: Transdisciplinary approach“. Military Medical Academy, October 29-31, 2014. Belgrade, Serbia. Abstract 152. (M34)

## Радови објављени у зборницима скупова националног значаја (М 60)

1. Симић, В., Симић, С., **Тошић, Ј.**, Милошевић, С., Анђелковић, В. (2001): *Значај акваријума Крагујевац у очувању биодиверзитета водених станишта централне Србије*. Научни скуп посвећен истраживањима водених екосистема и плавних зона: Засавица 2001. Зборник резимеа, Сремска Митровица 62. (М64)
2. Милошевић, С., Симић, В., **Тошић, Ј.**, Анђелковић, В., Чолић-Вујадиновић, Ј. (2002): *Испитивање утицаја бакар II сулфата (CuSO<sub>4</sub>) на бентосну макрофауну у ex-situ условима*. Зборник радова Конференција Вода 2002. 149-153. (М63)
3. Трбојевић, И., Огњановић, Б., Ђорђевић, Н., **Младеновић, Ј.**, Миловановић, Ј., Петровић, З, Штајн, А., Саичић, З. *Токсичност паладијума и промене оксидационо/антиоксидационог статуса у крви пацова*. Научни симпозијум „Митохондрије и слободни радикали“, 21. септембар 2009, Београд, Србија, Књига сажетака, стр. 34. ISBN: 978-86-912893-0-0 (М64)
4. Миловановић, Ј., Огњановић, Б., Трбојевић, И., Ђорђевић, Н., **Младеновић, Ј.**, Глишић, Р., Штајн, А., Саичић, З. *Заштитна улога селена у хепатотоксичности и липидној пероксидацији индукованих цисплатином код пацова*. Научни симпозијум „Митохондрије и слободни радикали“, 21. септембар 2009, Београд, Србија, Књига сажетака, стр. 70. ISBN: 978-86-912893-0-0 (М64)
5. **Младеновић, Ј.**, Огњановић, Б., Трбојевић, И., Ђорђевић, Н., Миловановић, Ј., Штајн, А., Саичић, З. *Ефекти витамина Ц на антиоксидациони заштитни систем у бубрезу пацова акутно изложених дејству цисплатина*. Научни симпозијум „Митохондрије и слободни радикали“, 21. септембар 2009, Београд, Србија, Књига сажетака, стр. 74. ISBN: 978-86-912893-0-0 (М64)
6. **Младеновић, Ј.**, Матић, М., Ђорђевић, Н., Кнежевић, В., Штајн, А., Огњановић, Б., Саичић, З. *Протективни ефекти естрадиола на кадмијум индуковану активност неутрофила*. Први конгрес „Митохондрије и слободни радикали у биомедицини“, 24. септембар 2011, Београд, Србија, Књига сажетака, стр. 60. ISBN: 978-86-912893-1-7 (М64)
7. **Младеновић, Ј.**, Пауновић, М., Матић, М., Ђорђевић, Н., Бабић, Г., Кнежевић, В., Огњановић, Б., Штајн, А., Саичић, З. *Прооксидативни ефекти бакра на оксидативно-антиоксидативни заштитни статус еритроцита пацова*. Други научни конгрес „Живот са слободним радикалима – Хемија – Биологија - Медицина“, 28. септембар 2013, Ниш, Србија, Књига сажетака, стр. 60. ISBN: 978-86-912893-2-4 (М64)
8. **Младеновић, Ј.**, Ђурчић, С. (2014). *Физичка активност студената у слободно време*. У Игњатовић, А., Марковић, Ж., (ур.) Национална конференција са међународним учешћем „Физичка култура и модерно друштво“, Јагодина, 15. и 16. јун 2013, пос. изд, књ. 17, 75–81. ISBN: 978-86-7604-110-7 (М63)

#### 4. Оцена о испуњености обима и квалитета у односу на пријављену тему

На основу прегледаног рукописа докторске дисертације Комисија је утврдила да планирани обим експерименталног рада, научни и стручни садржај рада, циљ и хипотезе, методолошки приступи у реализацији наведених задатака, као и представљени резултати научно-истраживачког рада и њихов значај, а који су јасно прецизирани у поступку предлагања теме ове докторске дисертације, су у комплетном обиму и реализовани.

Комисија сматра да докторска дисертација у потпуности одговара пријављеној теми: „**Ефекти кверцетина и епикатехина на оксидативно-антиоксидативни статус пацова третираних бакар(II)-јоном**”, и да по обиму и квалитету добијених резултата у потпуности испуњава постављене циљеве, а добијени резултати представљају оригиналан научни допринос у области Биологије.

#### 5. Научни резултати докторске дисертације

Резултати научно-истраживачког рада кандидата у оквиру докторске дисертације под називом „**Ефекти кверцетина и епикатехина на оксидативно-антиоксидативни статус пацова третираних бакар(II)-јоном**” објављени су у виду 3 научне публикације, од којих је 1 рад у међународном научном часопису са SCI листе, 1 рад саопштен на међународном научном скупу штампан у изводу и 1 рад саопштен на националном научном скупу штампан у изводу.

Увидом у текст ове докторске дисертације Комисија закључује да су научни резултати приказани у поглављу **Резултати** (70 – 115 стр.) и поглављу **Дискусија** (116 – 150 стр.).

У поглављу **Резултати** кандидат даје детаљан приказ резултата рада. У спроведеном истраживању утврђено је да бакар у субхроничном третману сублеталним дозама показује значајне токсичне ефекте на хематолошко-биохемијске процесе у крви и испољава прооксидативни ефекат на еритроците и ткиво јетре пацова. Субхронична интоксикација бакром доводи до повећања LPO у еритроцитима и ткиву јетре, хемолize еритроцита и анемије, поремећаја у метаболизму липида, поремећаја хомеостазе електролита. Након субхроничне интоксикације бакром повишене су активности ензима AST, ALT, ALP, GGT и LDH, маркера цитотоксичности јетре у серуму. Оксидативним оштећењима еритроцита и ткива јетре након третмана бакром доприноси повећана продукција реактивних врста кисеоника (ROS), супероксид анјон радикала ( $O_2^{\cdot-}$ ) и водоник пероксида ( $H_2O_2$ ) и смањење неензимских антиоксиданата, ћелијског пула редукованог глутатиона (GSH) и аскорбинске киселине (Vit C).

Резултати ове докторске дисертације показују да флавоноиди кверцетин (QE) и (-)-епикатехин (EC) испољавају антиоксидативну способност, уклањањем  $O_2^{\cdot-}$  и  $H_2O_2$ , чиме прекидају процес липидне пероксидације у еритроцитима и ткиву јетре. Након третмана овим флавоноидима значајно су повећане концентрације неензимских антиоксиданата GSH и Vit C у ћелијама. QE и EC индукују синтезу ензима система антиоксидативне заштите и тиме доприносе повећању антиоксидативног капацитета ћелија и ублажавању манифестација токсичности у еритроцитима и ткиву јетре.

Резултати такође показују да су QE и EC ефективнији у антиоксидативном и хепатопротективном деловању у поређењу са комерцијалним леком D-пенициламином (DPA), који поред ефикасности у хелирању бабра испољава и прооксидативне ефекте повећањем липидне пероксидације у еритроцитима и ткиву јетре.

#### **Радови објављени у научним часописима међународног значаја (M23)**

1. **Jelena M. Mladenović**, Milica G. Paunović, Miloš M. Matić, Veroljub S. Knežević, Branka I. Ognjanović, Andraš Š. Štajn and Zorica S. Saičić. (2014). *Copper-induced changes on lipid peroxidation and haemato-biochemical parameters in blood of rats: protective role of flavonoids*. Archives of Biological Sciences 66 (3), 1271-1279. doi:10.2298/ABS1403271M.

(M23) IF<sub>2013</sub>: 0.607; ISSN: 0354-4664.

#### **Саопштења на скуповима националног значаја штампана у изводу (M64)**

1. **Младеновић, Ј.**, Пауновић, М., Матић, М., Ђорђевић, Н., Бабић, Г., Кнежевић, В., Огњановић, Б., Штајн, А., Саичић, З. *Прооксидативни ефекти бабра на оксидативно-антиоксидативни заштитни статус еритроцита пацова*. Други научни конгрес „Живот са слободним радикалима - Хемија - Биологија - Медицина“, 28. септембар 2013, Ниш, Србија, Књига сажетака, стр. 60.

#### **Саопштења на међународним скуповима штампана у изводу (M34)**

1. Matić MM, Paunović MG, **Mladenović JM**, Djordjević NZ, Babić GM, Ognjanović BI, Štajn AŠ, Saičić ZS. *Quercetin and vitamin C protects nicotine-induced oxidative stress in erythrocytes of rats*. 3rd Congress of Physiological Sciences of Serbia with International Participation „Molecular, cellular and integrative basis of health and disease: Transdisciplinary approach“. Military Medical Academy, October 29-31, 2014. Belgrade, Serbia. Abstract 139.
2. **Mladenović JM**, Ognjanović BI, Matić MM, Paunović MG, Štajn AŠ, Saičić ZS. *The protective effects of Quercetin and (-)-Epicatechin against copper-induced oxidative stress in rat erythrocytes*. 3rd Congress of Physiological Sciences of Serbia with International Participation „Molecular, cellular and integrative basis of health and disease: Transdisciplinary approach“. Military Medical Academy, October 29-31, 2014. Belgrade, Serbia. Abstract 147.

#### **6. Применљивост и корисност резултата у теорији и пракси**

Истраживање у оквиру докторске дисертације под називом „**Ефекти кверцетина и епикатехина на оксидативно-антиоксидативни статус пацова третираних бакар(II)-јоном**” представља допринос комплетирању научних сазнања о токсичним ефектима бабра на метаболизам еритроцита, као и комплексности протективног деловања флавоноида кверцетина и епикатехина на оксидативно-антиоксидативни статус еритроцита и ћелија ткива јетре.

Бакар као есенцијални микроелемент има важну улогу у биолошким системима. Кофактор је многих ензима који учествују у оксидо-редукционим процесима, а његове умерене концентрације не ремете хомеостазу, док повећане концентрације изазивају токсичне ефекте. Токсичност бакра базира се на његовом редокс потенцијалу. Преко Fenton-ове и Haber-Weiss-ове реакције стимулише формирање слободних радикала и доводи до липидне пероксидације мембрана, нарушавања интегритета и функција мембрана и оксидативних оштећења биомолекула. Wilson-ова болест последица је повишене концентрације бакра код људи. Нагомилавање бакра доводи до оксидативних оштећења ћелија јетре, хепатитиса, атеросклерозе, коронарних обољења, оштећења бубрежних каналића, неуролошких и психичких поремећаја. Лекови који се користе у третману оболелих од Wilson-ове болести, пенициламин и триентин, хелирају бакар, али током дуготрајне употребе испољавају и нежељена дејства, а њихова примена је често повезана са ризиком токсичности ако се примењују хронично или субхронично.

Добијени резултати објашњавају улогу флавоноида на редокс статус и систем антиоксидативне заштите у циљу смањења токсичних ефеката бакра код Wilson-ове болести. Резултати такође показују да испитивани флавоноиди испољавају антиоксидативна и хепатопротективна деловања у поређењу са комерцијалним леком D-пенициламином, који поред ефикасности у хелирању бакра показује и прооксидативне ефекте и доводи до оксидативних оштећења еритроцита и ћелија јетре. Због широког спектра биохемијских и фармаколошких дејстава, посебно се истиче значај испитиваних флавоноида кверцетина и епикатехина у здравој исхрани, као и у превенцији и терапији многих обољења.

## 7. Начин презентовања резултата научној јавности

Резултати научно-истраживачког рада кандидата Јелене М. Младеновић представљени су у оквиру докторске дисертације под насловом „**Ефекти кверцетина и епикатехина на оксидативно-антиоксидативни статус пацова третираних бакар(II)-јоном**”, као и у виду научних радова публикованих у међународним научним часописима и зборницима са научних скупова.

Докторска дисертација је написана на 178 страна куцаног текста у оквиру 7 поглавља, уз списак од 325 библиографских јединица, и укључује 9 слика, 18 табела и 47 графика. Експериментални део ове докторске дисертације урађен је у Лабораторији за физиологију, Института за биологију и екологију Природно-математичког факултета и акредитованој биохемијској лабораторији у Крагујевцу.

У **Уводу** (1 - 42 стр.) докторске дисертације приказане су основне физиолошке улоге, метаболизам бакра, као и досадашња сазнања о ефектима бакра у условима повећане изложености у животној средини. Приказане су карактеристике и ефекти комерцијалног лека који се користи у третману обољења чији је узрок повећано акумулирање бакра код људи (Wilson-ова болест). Описане су реактивне врсте кисеоника (ROS) и азота (RNS), њихове међусобне интеракције и значај система заштите од оксидативних оштећења у контроли продукције реактивних врста. Користећи најновије податке из бројних литературних извора дат је преглед основних карактеристика



флавоноида кверцетина и епикатехина, њихов метаболизам, биолошке активности које остварују и значај употребе ових флавоноида у исхрани.

У поглављу **Циљеви истраживања** (43 – 45 стр.) јасно су изложени циљеви истраживања обухваћени овом дисертацијом. Циљ студије је био испитивање ефеката субхроничне интоксикације сублеталним дозама бакра у трајању од пет недеља на хематолошко-биохемијске параметре у крви, оксидативни метаболизам еритроцита и параметре оксидативног стреса у јетри пацова *Wistar* соја. Такође, циљ је био и испитивање потенцијалних антиоксидативних и цитопротективних ефеката, односно протективног капацитета и синергистичког деловања флавоноида кверцетина (QE) и епикатехина (EC), као чистих супстанци, у условима оксидативног стреса. Поред наведеног, докторска дисертација је имала за циљ и да анализира и упоређи ефекте примењених флавоноида и комерцијалног лека D-пенициламина (DPA) који се користи за третман обољења чији је узрок повећано акумулирање бакра у ткивима (Wilson-ова болест).

**Материјал и методе** (46 – 69 стр.) садржи податке о дизајну експеримента и опис аналитичких метода. Детаљно је описано спровођење студије на анималном моделу, и узимање узорака крви и ткива јетре. Истраживање је спроведено на пацовима *Wistar* соја (старим два месеца на почетку експеримента) који су подељени у 5 експерименталних група: (1) контролна, (2) група третирана бакром, (3) група третирана бакром и комерцијалним леком DPA, (4) група третирана бакром и флавоноидима кверцетином и епикатехином, и (5) група третирана флавоноидима кверцетином и епикатехином. У пуној крви одређивани су хематолошки параметри (број еритроцита (RBC), концентрација хемоглобина (Hb), хематокрит (Hct), број леукоцита (WBC), број тромбоцита (Plt), хематолошки индекси) и биохемијски параметри (концентрације електролита (K, Na, Ca, Fe, фосфата), концентрације укупних протеина, албумина, глукозе и укупног холестерола, активности ензима аспартат аминотрансферазе (AST), аланин аминотрансферазе (ALT), алкалне фосфатазе (ALP), гама-глутамил трансептидазе (GGT) и лактат дехидрогеназе (LDH)). Еритроцити су изоловани из пуне крви, хемализирани и у добијеном хемализату применом стандардних аналитичких метода одређивани су маркери оксидативног стреса (концентрације липидних пероксида (LPO), концентрације реактивних врста кисеоника и азота: супероксид анјон радикала ( $O_2^{\cdot-}$ ), водоник пероксида ( $H_2O_2$ ) и нитрита ( $NO_2^-$ ), концентрације редукованог (GSH) и оксидованог глутатиона (GSSG) и активности ензима супероксид-дисмузе (SOD), каталазе (CAT), глутатион-пероксидазе (GSH-Px), глутатион-редуктазе (GR), глутатион-S-трансферазе (GST)). У изолованом ткиву јетре, након хомогенизације, применом стандардних аналитичких метода такође је одређен редокс статус (концентрације LPO, неензимских антиоксиданата GSH, GSSG и Vit C, и активности ензима укупне SOD, CuZn SOD, Mn SOD, CAT, GSH-Px, GR и GST). У крви и ткиву јетре одређене су и концентрације бакра и церулоплазмина. Добијени подаци обрађени су статистички коришћењем софтверског пакета SPSS 13.0 за *Windows*.

У поглављу **Резултати** (70 – 115 стр.) резултати истраживања у оквиру ове докторске дисертације систематично су приказани и добро документовани табелама и графиконима.

У поглављу **Дискусија** (116 – 150 стр.) детаљно су објашњени резултати истраживања и упоређени са литературним подацима других аутора из ове области. Дата су и могућа објашњења добијених резултата у светлу познатих чињеница које се односе на испитивану проблематику.

Поглавље **Закључци** (151 – 155 стр.) су представљени појединачни и општи закључци изведени на темељу резултата истраживања.

Поглавље **Литература** (156 – 178 стр.) садржи списак од 325 референце, које су цитиране у тексту докторске дисертације.

Дисертација садржи и Извод на српском и енглеском језику, Листу скраћеница, Списак табела и графика, Биографију са публикацијама кандидата, Библиотечку документацију која обухвата основне податке о докторској дисертацији, и поглавље Прилог са приложеним радовима у којима су публиковани резултати докторске дисертације.

Резултати ће бити презентовани и на јавној одбрани докторске дисертације, након прихватања овог извештаја од стране Наставно-научног већа Природно-математичког факултета и Стручног већа за природно-математичке науке Универзитета у Крагујевцу.

## ЗАКЉУЧАК И ПРЕДЛОГ КОМИСИЈЕ


На основу прегледаног рукописа и достављеног материјала, Комисија сматра да је докторска дисертација кандидата **Јелене М. Младеновић**, дипломираног биолога под насловом „**Ефекти кверцетина и епикатехина на оксидативно-антиоксидативни статус пацова третираних бакар(II)-јоном**” урађена под менторством проф. др Бранке Огњановић, проистекла из оригиналног научно-истраживачког рада и да представља научни допринос у потпунијем сагледавању токсичних ефеката бакра и антиоксидативне активности флавоноида кверцетина и епикатехина са теоријским значајем у науци и широком примени у пракси.


Резултати научно-истраживачког рада кандидата **Јелене М. Младеновић** објављени су у укупно 19 библиографских публикација. Део резултата истраживања у оквиру докторске дисертације публикован је у 4 библиографске публикације, у виду 1 научног рада у међународном часопису (M23), 2 конгресна саопштења на међународном научном скупу (M34) и 1 конгресног саопштења на националном научном скупу (M64).

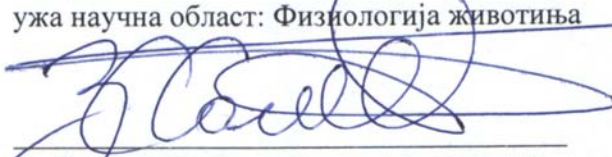
Комисија сматра да су испуњени сви научни, стручни и административни услови за прихватање наведене докторске дисертације и предлаже Наставно-научном већу Природно-математичког факултета Универзитета у Крагујевцу да прихвати докторску дисертацију под насловом „**Ефекти кверцетина и епикатехина на оксидативно-антиоксидативни статус пацова третираних бакар(II)-јоном**”, кандидата **Јелене М. Младеновић**, и спроведе даљу процедуру у циљу одобравања одбране докторске дисертације.

У Крагујевцу,  
31.10.2014.

КОМИСИЈА

  
Др **Бранка И. Огњановић**, ванредни професор – ментор,  
Природно-математички факултет Универзитета у Крагујевцу,  
ужа научна област: Физиологија животиња и човека и  
молекуларна биологија

  
Др **Андраш Ш. Штајн**, редовни професор,  
Природно-математички факултет Универзитета у Крагујевцу,  
ужа научна област: Физиологија животиња

  
Др **Зорица С. Саичић**, научни саветник,  
Институт за биолошка истраживања „Синиша Станковић“,  
Универзитет у Београду, ужа научна област: Физиологија