

3
4 **ИЗВЕШТАЈ О ОЦЕНИ ЗАВРШЕНЕ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ**

5
6 **I ПОДАЦИ О КОМИСИЈИ:**

7
8
9 **1. Датум и назив органа који је именовео комисију:**

10 Наставно-научно веће Факултета ветеринарске медицине, на 155. седници, 22.04.2015.
11 године

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

16 1. Др Нинослав Ђелић, редовни професор, ментор, Биологија, 2009., Факултет
17 ветеринарске медицине Универзитета у Београду

18
19 2. Др Невенка Алексић, редовни професор, ментор, Паразитске болести, 2004.,
20 Факултет ветеринарске медицине Универзитета у Београду

21
22 3. Др Зоран Станимировић, редовни професор, Биологија, 2007, Факултет
23 ветеринарске медицине Универзитета у Београду

24
25 4. Др Владимир Кукољ, доцент, Патологија, 2012., Факултет ветеринарске медицине
26 Универзитета у Београду

27
28 5. Др Биљана Спремо-Потпаревић, 2012, редовни професор, Биологија са хуманом
29 генетиком, Фармацеутски факултет Универзитета у Београду

30
31 **II ПОДАЦИ О КАНДИДАТУ:**

32
33 **1. Име, име једног родитеља, презиме:**

34 Јелена (Видоје) Малетић

35 **2. Датум рођења, општина, Република:**

36 26.04.1982., Лозница, Република Србија

37 **3. Датум одбране, место и назив магистарске тезе*:**

38
39 **4. Научна област из које је стечено академско звање магистра наука*:**

40
41 **III НАСЛОВ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ:**

42 „Евалуација генотоксичних ефеката и патоморфолошких промена код пацова након
43 апликације тулатромицина“

44
45 **IV ПРЕГЛЕД ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ (навести броја страна поглавља, слика,**
46 **шема, графикона и сл.):**

47 Докторска дисертација дипл. вет. Јелене Малетић је написана на 83 стране штампаног
48 текста и садржи 3 графикона, 28 слика и 7 табела. Дисертација је подељена на
49 следећа поглавља: 1. Увод (2 странице), 2. Преглед литературе (24 странице), 3. Циљ и
50 задаци истраживања (1 страница), 4. Материјал и методе (6 страница), 5. Резултати (25
51 страница), 6. Дискусија (7 страница), 7. Закључци (2 странице) и 8. Списак литературе
52 (19 страница). Дисертација садржи кратак садржај на српском и енглеском језику.

53
54 **V ВРЕДНОВАЊЕ ПОЈЕДИНИХ ДЕЛОВА ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ (дати кратак**
55 **опис сваког поглавља дисертације: увода, прегледа литературе, циља и задатака**
56 **истраживања, материјал и метода, резултата, дискусије, списка референци):**

57 У **Уводном делу** описује се значај адекватне употребе антибиотика у терапији
58 животиња, као и значај спровођења токсиколошких испитивања антибиотика у циљу
59 одређивања њиховог прихватљивог дневног уноса (ADI). Економски најзначајније

1 болести код говеда, нарочито млађег узраста, јесу инфекције респираторног система,
2 односно хронично респираторно обољење, а лек првог избора против овог обољења је
3 тулатромицин, релативно нов релативно полусинтетски макролидни антибиотик.
4 Обзиром да тулатромицин налази широку примену у ветеринарској пракси у нашој
5 земљи, и обзиром да недостаје довољно литературних података о генотоксичном
6 потенцијалу и патолошким променама након примене високих доза тулатромицина,
7 сматрано је значајним да се изврши истраживање са овог аспекта на пацовима као
8 експерименталним животињама.
9

10 У поглављу **Преглед литературе**, позивајући се на референце домаћих и страних
11 истраживача изнети су подаци о макролидним антибиотцима, њиховим нежељеним
12 ефектима, подаци о тулатромицину, његовој структури, механизму и спектру дејства,
13 терапијској примени, фармакокинетици и каренци. Наведени су подаци о нежељеним
14 дејствима тулатромицина. Токсичност тулатромицин је умерена, јер он може да доведе
15 до умерених гастроинтестиналних поремећаја и одређених патоморфолошких промена
16 на унутрашњим органима циљних врста, свиња и говеда, а супкутана апликација
17 тулатромицина код говеда често изазива пролазни бол и оток на месту убризгавања,
18 који може перзистирати до 30 дана. Ређи нежељени ефекти макролида су
19 хепатотоксичност, ототоксичност и кардиотоксичност. Подаци указују да тулатромицин
20 апликован у дозама 5 и 6 пута већим од терапијске доводи до мултифокалних
21 дегенеративних промена на миокарду. Подаци указују да дозе веће од 10 mg/kg
22 телесне масе доводе до значајног повећања креатин фосфокиназе и лактат
23 дехидрогеназе код телади. Такође је показано да доза од 10 mg/kg телесне масе
24 доводи до значајног повећања концентрације серумског тропонина I (Tnl) и
25 изоензимске форме креатин киназе (СК-МВ), специфичних маркера оштећења срца код
26 кунића, док доза од 12,5 mg/kg и 25 mg/kg доводи до значајног повећања концентрације
27 креатин киназе код коза. Кардиотоксичност тулатромицина вероватно настаје услед
28 блокаде K⁺ канала у срцу. Тулатромицин може да изазове оксидативни стрес и
29 поремећаје коагулације, јер доводи до повећања малондиалдехида, оксида нитрата,
30 супероксид дисмутазе и креатин киназе (СК-МВ), али и до смањења концентрације
31 антитромбина III (АТ) код кунића, у дози која је четири пута већа од терапијске.
32 Генотоксични потенцијал тулатромицина испитиван је различитим *in vivo* (микронуклеус
33 тест на пацовима) и *in vitro* тестовима (Ејмсов тест, тест генских мутација на HGPRT
34 локусу СНО ћелија, тест хромозомских аберација на хуманим лимфоцитима). Резултати
35 досадашњих анализа углавном указују да тулатромицин није генотоксичан. Међутим,
36 праћењем садржаја ДНК у ћелијама, применом проточне цитометрије ради евалуације
37 генотоксичности, Washburn и сар. показали су да тулатромицин дат у дози 10 пута
38 већој од терапијске код коза доводи до одређених оштећења ДНК. Резултати до којих
39 су дошли указују да би тулатромицин могао да има евентуалне генотоксичне ефеката.
40 Даље се говори о значају тестирања лекова на генотоксичност. Токсиколошки подаци
41 користе се за оцену безбедности нових лекова пре изласка на тржиште, како би се
42 предвидели потенцијални ризици њихове примене. Континуирано се спроводе бројне
43 токсиколошке евалуације како би се утврдила безбедност присутних резидуа
44 ветеринарских лекова у храни за људе, које укључују и утврђивање могуће опасности
45 од генотоксичног дејства лекова. Како је потврђено да тулатромицин може изазвати
46 оксидативни стрес, даље су у овом поглављу изнети подаци о реактивним кисеоничним
47 врстама, оксидативним оштећењима ДНК и могућим последицама. У овом поглављу
48 наводе се подаци о примени комет теста са циљем утврђивања потенцијалног
49 генотоксичног ефекта тулатромицина и откривања оштећења ДНК. Такође се наводи
50 значај патохистолошких анализа у евалуацији безбедности примене лека. Евалуација
51 патохистолошких промена насталих применом нових лекова на лабораторијским
52 животињама, представља уобичајену процедуру у процесу утврђивања њихове
53 безбедности и обавезно се процењује пре прве примене код циљних врста. Нежељени
54 ефекти лека подразумевају промене у морфологији, физиологији, расту, развоју,
55 репродукцији и животном веку ћелије, организма или система, што даље доводи до
56 функционалног оштећења, оштећења способности ћелије да компензује додатни стрес
57 или повећања осетљивости на друге утицаје. Патохистолошке промене настале
58 дејством неког лека могу бити реверзибилне или ирреверзибилне. Уколико неклиничка
59 истраживања покажу да су промене реверзибилне, даље се испитује која би то највећа
60 доза лека могла обезбедити његову безбедну клиничку примену.

1
2 У поглављу **Циљ и задаци истраживања**, наводе се циљеви ове докторске
3 дисертације: евалуација степена оштећења ДНК на изолованим лимфоцитима пацова
4 третираних тулатромицином у распону концентрација од 1 μM до 100 μM применом *in*
5 *vitro* комет теста, затим индиректно утврђивање механизма потенцијалних
6 генотоксичних ефеката тулатромицина применом антиоксиданса (каталаза), затим
7 утврђивање могућег повећаног испољавања оштећења ДНК у присуству инхибитора
8 репарације (хидроксиуреа и цитозин арабинозид), и утврђивање карактера и степена
9 патоморфолошких промена у органима (јетра, бубрег, срце, тестиси и плућа) након
10 свакодневне s.c. апликације лека током 10 дана у терапијској дози (2,5 mg/kg) и дозама
11 које су три (7,5 mg/kg), десет (25 mg/kg) и тридесет (75 mg/kg) пута веће од терапијске.
12

13 У поглављу **Материјал и методе**, детаљно су изнети подаци о
14 генотоксиколошким испитивањима и патохистолошкој анализи. У оквиру
15 *генотоксиколошких испитивања* изведен је комет тест на лимфоцитима периферне
16 крви пацова изолованих на градијенту фикола. Основна метода за одређивање
17 примарних оштећења ДНК била је алкална верзија комет теста (електрофореза ДНК из
18 појединачних ћелија, енгл. *single cell gel electrophoresis*). Тестирано је седам
19 експерименталних концентрација у распону од 1 μM до 100 μM . Одређиван је број и
20 вијабилност ћелија (помоћу боје Трипан плаво). Три концентрације тулатромицина (5,
21 20 и 50 μM) при којима се јавља вијабилност ћелија преко 90% употребљене су за даља
22 испитивања. Да би се повећала сензитивност комет теста, изоловани лимфоцити
23 пацова инкубирани су на 37°C током 30 минута са одабраним концентрацијама
24 тулатромицина (5, 20 и 50 μM) и инхибиторима репарације цитозин арабинозом (AraC) у
25 концентрацији од 40 μM и хидроксиуреом (HU) у концентрацији од 4000 μM . Овим је
26 обављен заједнички третман лимфоцита са појединачним концентрацијама
27 тулатромицина и инхибиторима репарације. Такође је испитиван ефекат тулатромицина
28 у концентрацији од 100 μM у присуству антиоксиданса каталазе (CAT) примењене у две
29 различите концентрације (100 IU/mL и 500 IU/mL). Изоловани лимфоцити третирану су
30 одабраном концентрацијама тулатромицина и каталазе на 37°C током 30 минута.
31 Евалуација оштећења молекула ДНК обављена је мануелно, под светлосним
32 микроскопом на увећању 400x, коришћењем флуоресцентне микроскопије. Ћелије су
33 сврставане визуелно у пет класа у складу са степеном оштећења ДНК, односно
34 величином репа комете: (A) без миграције тј. оштећења, <5%, (B) слаба миграција тј.
35 низак ниво оштећења, 5–20%, (C) средња миграција тј. средњи ниво оштећења, 20–
36 40%, (D) висока миграција тј. висок ниво оштећења, 40-95% и (E) опсежна миграција тј.
37 потпуно оштећење, >95%, што је представљено на једној слици. Статистичка обрада
38 резултата добијених комет тестом обављена је Kruskal-Wallis-овим и Mann-Whitney-
39 јевим U-тестом, употребом статистичког софтвера STATISTICA v.6.

40 У циљу утврђивања *патоморфолошких промена* на унутрашњим органима
41 пацова, спроведено је истраживање на 60 пацова мушког пола, соја Wistar. Пацови су
42 били подељени у 6 група са по 10 јединки и држани у кавезном групном систему
43 Лабораторије за смештај животиња, Катедре за фармакологију и токсикологију. Четири
44 експерименталне групе животиња добијале су свакодневно током десет дана
45 тулатромицин s.c. у различитим дозама: терапијској дози (2,5 mg/kg) – група E1, дозама
46 које су три (7,5 mg/kg) – група E2, десет (25 mg/kg) – група E3 и тридесет (75 mg/kg) –
47 група E4 пута веће од терапијске. Пета група је контролна експериментална група која
48 је примала растварач лека (пропилен гликол) у дози од 2,5 mg/kg - група Ke, а шеста
49 група је била нетретирана, апсолутна контролна група - Ka. Након десет дана
50 свакодневне апликације лека, половина животиња из сваке групе била је хумано
51 жртвована (i.v. 100-150 mg пентобарбитона). Четрнаест дана након завршетка огледа
52 жртвоване су преостале животиње, за које време се очекивало да ће доћи до
53 евентуалних репарација могућих оштећења на унутрашњим органима који су
54 испитивани. Десетог дана огледа, и 14. дана након завршетка огледа, извршена је
55 обдукција и детаљан макроскопски преглед унутрашњих органа жртвованих животиња
56 у обдукционој сали Катедре за патолошку морфологију. Узорци ткива срца, јетре,
57 плућа, тестиса и бубрега узети су за патохистолошки преглед и фиксирани у 10%
58 пуферизованом формалину у трајању од 48 до 72 сата. Даље су процесовани
59 стандардним проступком у аутоматском ткивном процесору и уклопљени у парафинске
60 блокове у Лабораторији за патологију исте катедре. Парафински исечци органа

1 дебљине 3-5 μm бојени су хематоксилин-еозином. Евалуација микроскопских промена
2 извршена је светлосним микроскопом уз употребу уобичајених увеличања (20x, 40x,
3 100x, 200x, 400x, 600x).

4
5 У поглављу **Резултати** приказани су подаци добијени приликом спровођења
6 генотоксиколошких истраживања кроз 2 слике, 3 графикона и 7 табела, док су
7 резултати патоморфолошких испитивања приказани кроз 25 слика са пратећим
8 коментарима.

9 У потпоглављу *Ефекат тулатромицина на оштећења ДНК у комет тесту*,
10 приказани су резултати Kruskal-Wallis-овог теста ($H= 20.73$, $p= 0.008$) који указују да се
11 само при највишим концентрацијама тулатромицина (50 μM и 100 μM) јавља
12 статистички значајно повећање TCS у односу на негативну контролу, мада је овај
13 ефекат знатно мање изражен од генотоксичности позитивне контроле (100 μM H_2O_2).
14 Треба напоменути да су концентрације тулатромицина које су довеле до значајног
15 оштећења ДНК знатно веће од максималних терапијских доза тулатромицина у
16 ветеринарској медицини.

17 У потпоглављу *Ефекат тулатромицина на оштећења ДНК у присуству*
18 *инхибитора репарације* приказани су резултати тестирања три концентрације
19 тулатромицина (5, 20 и 50 μM) без присуства инхибитора, као и исте концентрације
20 тулатромицина у присуству инхибитора репарације у концентрацији од 40 μM AraC и
21 4000 μM NU. На основу резултата Kruskal-Wallis-овог теста ($H= 15.27$, $p= 0.054$)
22 анализирана група узорака није се статистички значајно разликовала по просечним
23 вредностима TCS, односно није било статистички значајне разлике између третмана.
24 Међутим, како је вредност p веома близу граничне вредности од 0,05, примењен је
25 Mann-Whitney-ев U тест. Резултати су показали да постоји статистички значајна
26 разлика између ефеката негативне контроле и свих осталих третмана са
27 тулатромицином и тулатромицином са инхибиторима репарације. Резултати Mann-
28 Whitney-евог U теста указују на то да нема статистички значајне разлике у ефектима
29 третмана са тулатромицином и третмана са тулатромицином и инхибиторима
30 репарације. Добијени резултати наводе на закључак да што је већа употребљена
31 концентрација тулатромицина то је слабији ефекат инхибитора репарације.

32 У потпоглављу *Утицај тулатромицина на оштећења ДНК у присуству*
33 *каталазе* приказани су резултати анализе варијансе ($F=440.379$, $p < 0.001$) који указују
34 да се просечне вредности TCS остварене под дејством испитиваних третмана
35 статистички врло значајно разликују. Према резултатима Tukey-евог теста, разлика
36 групног тестирања последица је статистички врло значајне разлике између ефеката
37 позитивне контроле и позитивне контроле са каталазом у концентрацији од 500 IU у
38 односу на све остале третмане (тулатромицин, тулатромицин са каталазом у
39 концентрацији од 500 IU, тулатромицин са каталазом у концентрацији од 100 IU и
40 негативна контрола). Резултати указују да нема статистички значајне разлике у ефекту
41 третмана са тулатромицином у односу на третман са тулатромицином у котретману са
42 каталазом, као и да не постоји статистички значајна разлика између ефеката третмана
43 са тулатромицином у котретману са каталазом у концентрацији од 100 IU у односу на
44 третман са тулатромицином и каталазом у концентрацији од 500 IU. Према томе,
45 каталаза у обе испитиване концентрације не редукује оштећења ДНК молекула настала
46 дејством тулатромицина. Такође, не постоји статистички значајна разлика између
47 ефекта третмана са каталазом у концентрацији од 500 IU и ефекта негативне контроле,
48 из чега се закључује да каталаза није индуковала оштећења ДНК молекула што
49 потврђује њен протективни ефекат.

50 У делу резултата који се односи на утврђивање *патоморфолошких промена* на
51 унутрашњим органима (срце, јетра, плућа, бубрези, тестиси) пацова, наведене су
52 установљене промене. Тако установљене хистопатолошке промене на срцу потврђују
53 раније показан кардиотоксичан ефекат тулатромицина када се примени у високим
54 дозама. Крвни судови срца пацова свих експерименталних група били су изразито
55 хиперемични, док је степен оштећења кардиомиоцита растао са порастом примењене
56 дозе лека. У јетрама група које су примале тулатромицин у дози од 2,5 mg/kg и 7,5
57 mg/kg установљен је најнижи степен хистопатолошких промена у виду едема
58 хепатоцита уз умерено присуство мононуклеарног инфилтрата и хиперемije
59 синусоидних капилара, док је у групи која је примала дозу од 75 mg/kg установљен
60 највиши степен промена у виду вакуоларне дегенерације, па чак и некрозе појединих

1 хепатоцита и изразите хиперемии крвних судова. Прегледом узорака бубрега пацова
2 установљене су хеморагије по интерстицијуму и хиперемии крвних судова,
3 интрацелуларни едем епителних ћелије тубула субкортекса са тенденцијом ширења ка
4 кортикалним тубулима у групама које су примале тулатромицин у дози од 2,5 mg/kg и
5 7,5 mg/kg , док је у групама које су добијале лек у дози од 25 mg/kg и 75 mg/kg
6 установљена изразита хиперемии крвних судова гломерула и интерстицијума са
7 периваскуларним едемом. Код пацова из групе која је добијала 2,5 mg/kg
8 тулатромицина утврђено је задебљање зида крвних судова плућа са изразитом
9 хијалинизацијом и вакуолизацијом уз периваскуларни едем и нагомилавање
10 мононуклерног инфилтрата, а у групи која је добијала 25 mg/kg тулатромицина некроза
11 зида крвних судова, са местимичним крварењем. Код групе пацова која је добијала
12 највишу дозу лека (75 mg/kg) установљене су најдрастичније хистопатолошке промене
13 (масивна крварења у интерстицијуму и лумену алвеола и десквамативни бронхиолитис
14 са потпуном облитерацијом лумена бронхија). Према добијеним резултатима
15 тулатромицин већ у терапијској дози доводи до дегенеративних промена на семеним
16 каналићима пацова уз оштећење базалне мембране. Са порастом примењене дозе,
17 утврђен је виши степен оштећења герминативног епитела. Утврђене су изражене
18 промене крвних судова интерстицијуму од групе пацова која је добијала дозу од 25
19 mg/kg тулатромицина били захваћени фибриноидном дегенерацијом, док су код групе
20 која је добијала 75 mg/kg тулатромицина били захваћени некрозом.
21 Резултати показују да је група животиња која је примала највишу дозу (75 mg/kg)
22 тулатромицина Е4 током десетодневног огледа имала видљиве промене на кожи, на
23 месту апликације лека. На месту апликације присутна су влажна некротична подручја,
24 неправилног облика, сланинастог изгледа, чврсте конзистенције, величине 1 до 3 cm.
25 Четрнаест дана након завршетка десетодневног огледа, извршена је евалуација
26 потенцијалних процеса репарације на оштећеним органима. Установљене
27 хистопатолошке промене код пацова указују да до репарације није дошло, већ су се
28 промене задржале у степену који је био и по самом завршетку огледа.

29
30 У поглављу **Дискусија**, добијени резултати су протумачени и поређени са резултатима
31 других истраживача који су се бавили сличном проблематиком.

32
33 Поглавље **Списак литературе** садржи 154 библиографских јединица из стране и
34 домаће литературе.

35 36 **VI ЗАКЉУЧЦИ ИСТРАЖИВАЊА (навести закључке који су приказани у докторској** 37 **дисертацији):**

- 38
39 1. највише концентрације (50 μ M и 100 μ M) тулатромицина доводе до
40 генотоксичних ефеката након 30 минута тако што значајно повећавају ниво ДНК
41 оштећења у лимфоцитима пацова у поређењу са негативном контролом;
42
- 43 2. с обзиром да инхибитори репарације (хидроксиуреа и цитозин арабинозид) нису
44 повећали степен оштећења ДНК молекула у котретману са негативном контролом,
45 инхибитори репарације нису повећали сензитивност комет теста у овом релативно
46 кратком (30 минута) временском периоду њиховог дејства;
47
- 48 3. антиоксиданс (каталаза) не редукује оштећења ДНК настала дејством
49 тулатромицина, односно не испољава протективни ефекат;
50
- 51 4. тулатромицин примењен у највишој дози (75 mg/kg) субкутано током десет дана
52 доводи до значајних некротичних промена на месту апликације;
53
- 54 5. тулатромицин примењен у испитиваним дозама (2,5 mg/kg, 7,5 mg/kg, 25 mg/kg и
55 75 mg/kg) доводи до едема, вакуоларне дегенерације и некрозе ћелија,
56 хиперемии крвних судова, хијалинизације и вакуолизације зида крвних судова,
57 хеморагија на унутрашњим органима (јетра, бубрези, срце, плућа и тестиси) код
58 пацова. На основу установљених хистопатолошких промена, може се
59 претпоставити да са порастом примењене дозе лека расте и степен оштећења на
60 испитиваним органима;

1
2 6. хистопатолошке промене на јетри, бубрезима, срцу, плућима и тестисима
3 указују да не долази до репарације након две недеље после апликације
4 тулатромицина;

5
6 7. резултати наших истраживања указују да постоји вероватноћа да до оштећења
7 ћелија долази услед цитотоксичног дејства овог лека.
8
9

10 **VII ОЦЕНА НАЧИНА ПРИКАЗА И ТУМАЧЕЊА РЕЗУЛТАТА ИСТРАЖИВАЊА**
11 **(навести да ли су добијени резултати у складу са постављеним циљем и**
12 **задацима истраживања, као и да ли закључци произилазе из добијених**
13 **резултата):**

14 Резултати ове докторске дисертације су у складу са постављеним циљевима и
15 задацима, а закључци проистекли из резултата су постављени правилно.
16

17 **VIII КОНАЧНА ОЦЕНА ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ:**
18

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

21 Докторска дисертација је написана у складу са образложењем наведеним у пријави
22 теме.
23

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

26 Достављена коначна верзија докторске дисертације садржи све елементе прописане за
27 завршену докторску дисертацију.
28

29 **3. По чему је дисертација оригиналан допринос науци?**
30

31 Досадашња испитивања тулатромицина различитим *in vitro* и *in vivo* тестовима
32 показала да овај антибиотик није генотоксичан. Међутим, праћењем садржаја ДНК
33 применом проточне цитометрије установљено је да тулатромицин при дозама 10 пута
34 већим од терапијских, доводи до генотоксичних ефеката. Обзиром да тулатромицин
35 није испитиван у комет тесту, оригиналан допринос ове дисертације је испитивање
36 генотоксичности тулатромицина применом комет теста, као и анализе утицаја
37 инхибитора репарације ДНК и антиоксидантног ензима каталазе на модулацију
38 генотоксичних ефеката тулатромицина у комет тесту. Оригиналан је резултат да
39 тулатромицин при високим дозама (50 μM и 100 μM) доводи до генотоксичних ефеката
40 који се могу детектовати комет тестом.

41 На основу установљених хистопатолошких промена (некротичне промене на
42 кожи, едем, вакуоларна дегенерагација и некроза ћелија, хиперемија крвних судова,
43 хијалинизација и вакуолизација зида крвних судова, хеморагије по унутрашњим
44 органима), може се претпоставити да са порастом примењене дозе лека расте и степен
45 оштећења на испитиваним органима. У патоморфолошким анализама оригинално је то
46 што се до сада није испитивао ефекат високих доза тулатромицина на пацову као
47 експерименталној животињи.
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28

IX ПРЕДЛОГ:

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

Да се докторска дисертација прихвати, а кандидату одобри одбрана.

ДАТУМ

ПОТПИСИ ЧЛАНОВА КОМИСИЈЕ

7. мај 2015.

Проф. др Нинослав Ђелић, ментор

Проф. др Невенка Алексић, ментор

Проф. др Зоран Станимировић

Доц. Др Владимир Кукољ

Проф. др Биљана Спремо-Потпаревић