

ДРЖАВНИ УНИВЕРЗИТЕТ У НОВОМ ПАЗАРУ
Департман за биомедицинске науке

ИЗВЕШТАЈ КОМИСИЈЕ ЗА ОЦЕНУ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

- обавезна садржина - свака рубрика мора бити попуњена

(сви подаци уписују се у одговарајућу рубрику, а назив и место рубрике не могу се мењати или изоставити)

I ПОДАЦИ О КОМИСИЈИ

1. Датум и орган који је именовao комисију:
Одлука Сената Државног универзитета у Новом Пазару број 1596/18 од 29.05.2018. године.

2. Састав комисије:

Р.б.	Презиме и име	Звање	Ужа научна област	Установа	Функција
1.	Гојко Савић	Редовни професор	Биологија	Државни универзитет у Новом Пазару	Председник
2.	Изет Еминовић	Ванредни професор	Биологија	Државни универзитет у Новом Пазару	Члан
3.	Наташа Ђорђевић	Ванредни професор	Биологија	Државни универзитет у Новом Пазару	Члан
4.	Зана Долићанин	Ванредни професор	Медицинске науке	Државни универзитет у Новом Пазару	Члан
5.	Горан Бабић	Ванредни професор	Медицинске науке	Факултет медицинских наука, универзитет у Крагујевцу	Члан

II ПОДАЦИ О КАНДИДАТУ

- Име, име једног родитеља, презиме: Тања, Радован, Новаковић
- Датум рођења: 14. 08. 1968. године
- Место и држава рођења: Крагујевац, Република Србија

II 2.1. Основне студије

Година уписа	1987.
Година завршетка	1994.
Просечна оцена током студија	8,22
Универзитет	Универзитет у Крагујевцу
Факултет - Департман	Природно-математички факултет
Студијски програм	Биологија
Звање	Дипломирани биолог

II 2.2 Мастер или магистарске студије

Интегрисане студије електротехнике и рачунарства (по старом)

Година уписа	1995.
Година завршетка	2001.
Просечна оцена током студија	8,66
Универзитет	Универзитет у Крагујевцу
Факултет - Департман	Медицински факултет
Студијски програм	Мастер студије Медицина
Звање	Магистар медицинских наука
Научна област	Реуматологија
Наслов завршног рада	Фреквенца микронуклеуса у лимфоцитима периферне крви пацијенткиња као последица локалне апликације метотрексата.

II.2.3 Докторске студије

Година уписа	2015.
Универзитет	Државни универзитет у Новом Пазару
Факултет - Департман	Департман за биомедицинске науке
Студијски програм	Докторске академске студије Биологија
Научна област	Биомедицинске науке
Број ЕСПБ до сада остварених	155
Просечна оцена током студија	9,00

III НАСЛОВ И СТРУКТУРА ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

3.1 Наслов докторске дисертације

ОКСИДАЦИОНИ СТАТУС АМНИОНСКЕ ТЕЧНОСТИ И ФЕТАЛНИХ ЋЕЛИЈА КОД ТРУДНИЦА СА ХИПОТИРЕОИДИЗМОМ И ТРОМБОФИЛИЈОМ

3.2. Структура докторске дисертације

Број страна: 137
Поглавља: 7 (Увод, Циљ истраживања, Материјал и методе, Резултати, Дискусија, Закључци, Литература)
Шема: 4
Табела: 15
Графикона: 24
Слика: 3
Литература, број референци: 351

IV ПРЕГЛЕД И ОПИС ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ ПО ПОГЛАВЉИМА

4.1 Предмет и циљ докторске дисертације

Предмет истраживања докторске дисертације под називом „Оксидациони статус амнионске течности и феталних ћелија код трудница са хипотиреоидизмом и тромбофилијом“ кандидата Тање

Новаковић је испитивање ефеката мајчиног хипотиреоидизма и тромбофилије у трудноћи на редокс статус фетуса. Хипотиреоидизам и тромбофилија у трудноћи праћени су високим степеном морбидитета и морталитета фетуса. Амнионска течност и ћелије амнионске течности одражавају метаболички и здравствени статус фетуса, тако да пружају драгоцене информације о трудноћи и могу бити важан биомаркер у дијагностици и менаџменту патолошких труднића. Редокс хомеостаза амнионске течности и ћелија амнионске течности је од кључног значаја за нормалан развој фетуса и исход трудноће. Увидом у научну литературу се уочава да редокс статус, као основа за развој бројних патофизиолошких стања, до сада није испитан у амнионској течности и ћелијама амнионске течности трудница са хипотиреоидизмом и тромбофилијом у току првог тромесечја трудноће. Непознавање редокс стауса фетуса, као могућег узрока негативног исхода трудноће са хипотиреоидизмом и тромбофилијом представља проблем за адекватно управљање патологијом у трудноћи.

Хипотеза ове докторске дисертације је да поремећај функције штитасте жлезде и хемостазе мајке у трудноћи утиче на редокс хомеостазу фетуса, што води морбидитету и морталитету фетуса. Полазећи од хипотезе, општи циљ истраживања ове докторске дисертације је да се испитају ефекти мајчиног субклиничког хипотиреоидизма и тромбофилије на редокс хомеостазу амнионске течности и ћелија амнионске течности у првом тромесечју трудноће. Редокс хомеостаза је испитана посредством одређивања концентрације биомаркера оксидационог стреса и оксидационог оштећења липида и ДНК, као и њихових корелационих односа у амнионској течности и ћелијама амнионске течности трудница са хипотиреоидизмом и тромбофилијом.

4.2 Кратак приказ сваког поглавља дисертације

Докторска дисертација кандидата Тање Новаковић написан је на 137 страна и обухвата следећих 7 поглавља:

1. Увод (стр. 1-50). У оквиру Увода су на основу литературних података детаљно приказани и објашњени: састав амнионске течности; функција штитасте жлезде и значај хормона штитасте жлезде за одржавање трудноће, нормалан раст и развој фетуса; значај хемостазе у организму и последице поремећене хемостазе у трудноћи; компоненте оксидационо/антиоксидационог система и значај редокс хомеостазе за нормално функционисање ћелије и организма у целини; оксидациони стрес и последице оксидационог оштећења, пре свега липида и ДНК, по функцију ћелије и организма у целини. Прегледом најновије научне литературе наведени су и проблеми менаџмента хипотиреоидизма и тромбофилије у трудноћи, начини њихове клиничке манифестације и последице по здравље фетуса.

2. Циљ истраживања (стр. 50-52). У оквиру овог поглавља наведени су општи циљ и специфични циљеви истраживања који се односе на процену редокс статуса амнионске течности и ћелија амнионске течности трудница са хипотиреоидизмом и тромбофилијом.

3. Материјал и методе (стр. 52-71). У овом Материјалу и метода детаљно је приказана и објашњена процедура регрутовања трудница за укључивање у студију, методологија изоловања амнионске течности и ћелија амнионске течности, методологија култивације ћелија амнионске течности, микронуклеус тест, екстракција компоненти оксидационо/антиоксидационог система, методологија одређивања концентрације компоненти оксидационо/антиоксидационог система и статистичка обрада добијених података.

4. Резултати (стр. 71-95). У оквиру овог поглавља приказани су на 13 табела и 24 графика резултати истраживања концентрација компоненти оксидационо/антиоксидационог система и нивои оксидационог оштећења у амнионској течности и ћелијама амнионске течности, као и клиничке и хематолошке карактеристике испитиваних трудница и клиничке карактеристике новорођенчади.

5. Дискусија (стр. 95-110) обухвата детаљно сагледавање и објашњење добијених резултата у односу на преглед литературе у области истраживања докторске дисертације, а специфично у односу на метаболизам оксидационо/антиоксидационих компоненти и ниво оксидационих оштећења у амнионској течности и ћелијама амнионске течности.

6. Закључак (стр. 110-113). У оквиру овог поглавља сумирани су резултати истраживања добијени у оквиру докторске дисертације. Приказани су појединачни закључци и изведен је општи закључак истраживања спроведеног у оквиру ове докторске дисертације.

7. Литература (стр. 113-137) обухвата 351 навод из научне литературе.

V ОЦЕНА ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

5.1 Савременост, оригиналност и осврт на коришћену литературу са списком најважнијих наслова

Савременост докторске дисертације „Оксидациони статус амнионске течности и феталних ћелија код трудница са хипотиреоидизмом и тромбофилијом“ кандидата Тање Новаковић, огледа се у чињеници да је проблем утицаја мајчиног хипотиреоидизма и тромбофилије на фетус веома актуелан и недовољно истражен, посебно у погледу ефеката на редокс хомеостазу амнионске течности и ћелија амнионске течности. У прилог оригиналности ове докторске дисертације говори чињеница да су ефекти мајчиног хипотиреоидизма и тромбофилије на оксидациони статус амнионске течности и ћелија амнионске течности по први пут испитани, као и да су добијени резултати истраживања објављени у два научна рад.

Захваљујући савремености и недовољној истражености проблематике теме докторске дисертације „Оксидациони статус амнионске течности и феталних ћелија код трудница са хипотиреоидизмом и тромбофилијом“, кандидат Тања Новаковић својим научним резултатима објављеним у радовима

1. Novakovic T, Dolicanin Z, Djordjevic N. Oxidative stress biomarkers in amniotic fluid of pregnant women with hypothyroidism. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2017. DOI: 10.1080/14767058.2017.1400005. (M22)
2. Novakovic T, Dolicanin Z, Djordjevic N. Effects of maternal subclinical hypothyroidism on amniotic fluid cells oxidative status. *Reproductive Toxicology*. 2018;78:97-101. (M22)

прикључила се великој групи научника који се баве овом проблематиком, о чему говори само кратак списак најкомпетентније литературе и друге грађе која је коришћена у изради ове докторске дисертације, што и карактерише оригиналност исте. Списак најважнијих наслова који су коришћени приликом истраживања предмета докторске дисертације дат је у наставку:

1. Bulboacă AE, Bolboacă SD, Bulboacă AC, Prodan CI. Association between low thyroid-stimulating hormone, posterior cortical atrophy and nitro-oxidative stress in elderly patients with cognitive dysfunction. *Arch. Med. Sci*. 2017;13:1160-1167.
2. Chang DL, Pearce EN. Screening for maternal thyroid dysfunction in pregnancy: a review of the clinical evidence and current guidelines. *J. Thyroid. Res*. 2013;2013: 851326.
3. Cheserek MJ, Wu GR, Ntazinda A, Shi YH, Shen LY, Le GW. Association between thyroid hormones, lipids and oxidative stress markers in subclinical hypothyroidism. *J. Med. Biochem*. 2015;34:323-331.
4. Cıkmın MS, Seekin KD, Karlı MF, Baser E, Cıkmın DI, Cicek MN. The effect of inherited thrombophilia on second trimester combined aneuploidy screening test markers. *Arch Gynecol Obstet* 2015;291:787-90.
5. Cuffe JS, Xu ZC, Perkins AV. Biomarkers of oxidative stress in pregnancy complications. *Biomark Med* 2017;11:295-306.
6. De Bont R, van Larebeke N. Endogenous DNA damage in humans: a review of quantitative data, *Mutagenesis*. 2004;19:169-185.
7. Esmon CT. Molecular circuits in thrombosis and inflammation. *Thromb. Haemost*. 2013; 109: 416-20.
8. Freeman B. Nitric oxide: biology and pathobiology, third ed., Academic Press, 2017.
9. Gangemi S, Allegra A, Sciarone P, Russo S, Cristani M, Gerace D, Saitta S, Alonci A, Musolino C. Effect of

therapeutic plasma exchange on plasma levels of oxidative biomarkers in a patient with thrombotic thrombocytopenic purpura. Eur. J. Haematol. 2015;94(4):368-373.

10. Gordillo GM, Biswas A, Khanna S, Spieldenner JM, Pan X, Sen CK. Multidrug resistance-associated protein-1 (MRP-1)-dependent glutathione disulfide (GSSG) efflux as a critical survival factor for oxidant-enriched tumorigenic endothelial cells, J. Biol. Chem. 2016;291:10089-10103.
11. Haribabu A, Reddy VS, Pallavi Ch, Bitla AR, Sachan A, Pullaiah P, Suresh V, Rao PV, Suchitra MM. Evaluation of protein oxidation and its association with lipid peroxidation and thyrotropin levels in overt and subclinical hypothyroidism. Endocrine. 2013;44: 152-157.
12. Harman CR. Amniotic Fluid Abnormalities. Semin. Perinatol. 2008;32:288-294.
13. Khandelwal D, Tandon N. Overt and subclinical hypothyroidism: who to treat and how. Drugs. 2012;72:17-33.
14. Mancini A, Di Segni C, Raimondo S, Olivieri G, Silvestrini A, Meucci E, Currò D. Thyroid hormones, oxidative stress, and inflammation. Mediators Inflamm. 2016; 2016:6757154.
15. Maraka S, Ospina NM, O'Keeffe DT, Espinosa De Ycaza AE, Gionfriddo MR, Erwin PJ, Coddington CC 3rd, Stan MN, Murad MH, Montori VM. Subclinical Hypothyroidism in Pregnancy: A Systematic Review and Meta-Analysis. Thyroid. 2016;26:580-590.
16. Petrulea M, Muresan A, Duncea I. Oxidative Stress and Antioxidant Status in Hypo- and Hyperthyroidism. In: Amr El-Missiry M, (ed). Antioxidant Enzyme. InTech; 2012.
17. Ramandeep K, Kapil G, Harkiran K. Correlation of enhanced oxidative stress with altered thyroid profile: Probable role in spontaneous abortion. Int. J. Appl. Basic. Med. Res. 2017;7:20-25.
18. Reddy VS, Gouroju S, Suchitra MM, Suresh V, Sachan A, Srinivasa Rao PV, Bitla AR. Antioxidant defense in overt and subclinical hypothyroidism. Horm. Metab. Res. 2013;45: 754-758.
19. Saki F, Dabbaghmanesh MH, Ghaemi SZ, Forouhari S, Ranjbar Omrani G, Bakhshayeshkaram M. Thyroid function in pregnancy and its influences on maternal and fetal outcomes. Int. J. Endocrinol. Metab. 2014;12:e19378.
20. Simcox LE, Ormesher L, Tower C, Greer IA. Thrombophilia and Pregnancy Complications. Int. J. Mol. Sci. 2015;16(12):28418-28.

5.2 Опис и адекватност примењених научних метода

Истраживање у оквиру ове докторске дисертације спроведено је експерименталним поступком. У току истраживања коришћене су следеће методе:

- Амниоцентеза – за добијање амнионске течности и ћелија амнионске течности.
- Култивација ћелија – за селекцију адхерентних ћелија амнионске течности.
- Микронуклеус тест – за одређивање оксидационих оштећења молекула ДНК у ћелијама амнионске течности.
- Биохемијске анализе (*microplate reader* и спектрофотометрија) – за одређивање концентрација параметара оксидационог стреса, оксидационог оштећења липида и неензимских компоненти антиоксидационог заштитног система у амнионској течности и ћелијама амнионске течности.

Ова истраживања су спроведена у складу са одобрењем Етичког комитета Клиничко-болничког центра „Крагујевац” у Крагујевцу и уз писмени пристанак трудница, које су претходно обавештене о циљу и начину рада. У току истраживања поштовани су захтеви Добре клиничке праксе и Хелсиншке декларације. Студијом су биле обухваћене три групе трудница код којих је постојала индикација за амниоцентезу:

1. здраве труднице старије од 35 година (године старости индикација за амниоцентезу),
2. труднице код којих је дијагностикован субклинички хипотиреоидизам (дијагноза индикација за амниоцентезу),
3. труднице код којих је дијагностикована тромбофилија (дијагноза индикација за амниоцентезу)

Амниоцентеза се спроводила после постављања дијагнозе, а пре примене терапије.

5.3 Применљивост остварених резултата

Резултати у оквиру докторске дисертације кандидата Тање Новаковић представљају преглед оксидационог статуса амнионске течности и ћелија амнионске течности код трудница са хипотиреоидизмом и тромбофилијом у првом тромесечју трудноће. Добијени резултати у оквиру ове докторске дисертације доприносе бољем разумевању молекуларних механизма патофизиолошких промена у фетусу и негативних исхода трудноће са хипотиреоидизмом и тромбофилијом. Такође, велики допринос овог истраживања огледа се и у пружању података који су од изузетног значаја за терапију и менаџмент трудноћа са хипотиреоидизмом и тромбофилијом.

VI ОСТВАРЕНИ НАУЧНИ ДОПРИНОСИ

6.1 Приказ остварених научних доприноса

У оквиру урађене докторске дисертације под називом „Оксидациони статус амнионске течности и феталних ћелија код трудница са хипотиреоидизмом и тромбофилијом“ остварени су значајни научни доприноси:

- Испитан је по први пут оксидациони статус амнионске течности и ћелија амнионске течности код трудница са субклиничким хипотиреоидизмом и тромбофилијом;
- Дата је детаљна анализа и дискусија добијених резултата са становишта метаболичког и здравственог стања новорођенчади;
- Приказани су први докази о прооксидационим ефектима мајчиног субклиничког хипотиреоидизма и тромбофилије на фетус;
- Истражени су међусобни односи и извршна компаративна анализа биомаркера оксидационог стреса и оксидационих оштећења са могућим негативним исходом трудноће;
- Унапређена су знања о здравственом и метаболичком стању фетуса у првом тромесечју трудноће код трудница са субклиничким хипотиреоидизмом и тромбофилијом;
- Дат је допринос будућим истраживањима примене профилактичке антиоксидационе терапије и менаџмента трудноће са субклиничким хипотиреоидизмом и тромбофилијом;
- Дат је значајан допринос науци објављивањем резултата у часописима са импакт фактором и на међународним конгресима и конференцијама.

6.2 Списак објављених радова аутора, са категоризацијом, који су у вези са докторском дисертацијом

Кандидат Тања Новаковић је у току припрема за пријаву теме докторске дисертације „Оксидациони статус амнионске течности и феталних ћелија код трудница са хипотиреоидизмом и тромбофилијом“ објавила из области теме докторске дисертације следећи рад:

Р. бр.	Радови	Категорија
1.	<u>Novakovic T, Dolicanin Z, Djordjevic N. Oxidative stress biomarkers in amniotic fluid of pregnant women with hypothyroidism. The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine. 2017. DOI: 10.1080/14767058.2017.1400005.</u>	M22

У току израде докторске дисертације „Оксидациони статус амнионске течности и феталних ћелија код трудница са хипотиреоидизмом и тромбофилијом“ до предаје рукописа за оцену урађене докторске дисертације, кандидат Тања Новаковић објавила је из области теме докторске дисертације следећи рад:

Р. бр.	Радови	Категорија
2.	Novakovic T, Dolicanin Z, Djordjevic N. Effects of maternal subclinical hypothyroidism on amniotic fluid cells oxidative status. Reproductive Toxicology. 2018;78:97-101.	M22

VII КОНАЧНА ОЦЕНА ДОКТОРСKE ДИСЕРТАЦИЈЕ

1. Да ли је дисертација написана у складу са образложењем наведеним у пријави теме:

Урађена докторска дисертација „Оксидациони статус амнионске течности и феталних ћелија код трудница са хипотиреоидизмом и тромбофилијом“ кандидата Тање Новаковић у потпуности је урађена у складу са пријавом и оценом подбности теме докторске дисертације.

2. Да ли дисертација садржи све битне елементе предвиђене Статутом Универзитета:

Докторска дисертација „Оксидациони статус амнионске течности и феталних ћелија код трудница са хипотиреоидизмом и тромбофилијом“ кандидата Тање Новаковић садржи све битне елементе докторске дисертације предвиђене, како Законом о високом образовању Републике Србије, тако и Статутом и Правилником о докторским студијама Државног универзитета у Новом Пазару.

3. Навести главни оригинални допринос науци који дисертација садржи:

На основу приказа оставрених научних доприноса (6.1) и списка објављених научних радова са категоризацијом (6.2.), докторска дисертација „Оксидациони статус амнионске течности и феталних ћелија код трудница са хипотиреоидизмом и тромбофилијом“ кандидата Тање Новаковић представља оригиналан научни допринос.

VIII ZAKЉUČAK I PREDLOG

Докторска дисертација под насловом „Оксидациони статус амнионске течности и феталних ћелија код трудница са хипотиреоидизмом и тромбофилијом“ кандидата Тање Новаковић, као што је напред изложено, представља оригиналан, савремен и значајан научни допринос из области биомедицинских наука.

Структура докторске дисертације организована је кроз поглавља, шеме, табеле, графиконе и слике. Циљеви докторске дисертације су јасно дефинисани и мотивисани савременошћу истраживања и применом, а добијени резултати систематски представљени и дискутовани.

Посебан допринос докторске дисертације „Оксидациони статус амнионске течности и феталних ћелија код трудница са хипотиреоидизмом и тромбофилијом“, поред објављених научних резултата у међународним часописима са импакт фактором, представља и чињеница да је област истраживања патологије трудноће веома важна. Нарочито важан научни допринос ове докторске дисертације огледа се у бољем разумевању молекуларних механизма патофизиолошких промена у фетусу и негативних исхода трудноће са хипотиреоидизмом и тромбофилијом, као и у пружању података који су од изузетног значаја за терапију и менаџмент патологије у трудноћи.

На основу свега напред изложеног у овом Извештају, а на основу детаљне анализе урађене докторске дисертације „Оксидациони статус амнионске течности и феталних ћелија код трудница са хипотиреоидизмом и тромбофилијом“ кандидата Тање Новаковић, Комисија закључује да је ова докторска дисертација проистекла из оригиналног научно-истраживачког рада, да је заснована на савременим научним сазнањима, да садржи оригиналне научне доприносе и испуњава све формалне и суштинске услове предвиђене Законом о високом образовању Републике Србије, Статуом и Правилником о докторским студијама Државног универзитета у Новом Пазару.

Комисија са задовољством предлаже Научном већу докторских студија и Сенату Државног универзитета у Новом Пазару да се урађена докторска дисертација „Оксидациони статус амнионске течности и феталних ћелија код трудница са хипотиреоидизмом и тромбофилијом“ кандидата Тање Новаковић, изложи у складу са Законом на увид јавности, заједно са овим Извештајем, и узме у даље разматрање ради доношења одлуке о прихватању исте и након тога спроведе процедуру усмене јавне одбране.

Дана:
06.06.2018.

Комисија:

1. Др Гојко Савић, редовни професор, Државни универзитет у Новом Пазару, председник
2. Др Изет Еминовић, ванредни професор, Државни универзитет у Новом Пазару, члан
3. Др Наташа Ђорђевић, ванредни професор, Државни универзитет у Новом Пазару, члан
4. Др Зана Долићанин, ванредни професор, Државни универзитет у Новом Пазару, члан
5. Др Горан Бабић, ванредни професор, Факултет медицинских наука, Универзитет у Крагујевцу, члан