

УНИВЕРЗИТЕТ У НОВОМ САДУ

ПРИРОДНО-МАТЕМАТИЧКИ ФАКУЛТЕТ

**ИЗВЕШТАЈ О ОЦЕНИ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ КАНДИДАТА
РЕНАТЕ КОВАЧ**

I ПОДАЦИ О КОМИСИЈИ
<p>1. Датум и орган који је именовao комисију Датум: 31.03.2016. године Наставно-научно веће Природно-математичког факултета у Новом Саду, на основу Статута Природно-математичког факултета у Новом Саду, именовало је Комисију за оцену и одбрану докторске дисертације.</p> <p>2. Састав комисије са назнаком имена и презимена сваког члана, звања, назива уже научне области за коју је изабран у звање, датума избора у звање и назив факултета, установе у којој је члан комисије запослен:</p> <p>1. др Матилда Болаи, ванредни професор за ужу научну област Хистологија и ембриологија, датум избора: 14.03.2012. године, на Медицинском факултету у Новом саду – председник</p> <p>2. др Гордана Ушћебрка, редовни професор за ужу научну област Анатомија, хистологија и физиологија животиња, датум избора: 16.06.2006. године, на Пољопривредном факултету у Новом саду – члан</p> <p>3. др Милица Матавуљ, редовни професор за ужу научну област Хистологија, датум избора: 29.02.2000. године, на Природно-математичком факултету у Новом саду – ментор и члан</p>
II ПОДАЦИ О КАНДИДАТУ
<p>1. Име, име једног родитеља, презиме: Рената (Марин) Ковач</p> <p>2. Датум рођења, општина, држава: 16. мај 1985. године, Сомбор, Република Србија</p> <p>3. Назив факултета, назив студијског програма дипломских академских студија – мастер и стечени стручни назив Природно-математички факултет у Новом саду, Мастер академске студије биологије, мастер биолог</p> <p>4. Година уписа на докторске студије и назив студијског програма докторских студија Школска 2009/2010. година, Докторске академске студије биологије</p> <p>5. Назив факултета, назив магистарске тезе, научна област и датум одбране: //</p> <p>6. Научна област из које је стечено академско звање магистра наука: //</p>

III НАСЛОВ ДОКТОРСKE ДИСЕРТАЦИЈЕ:

Утицај субхроничног третмана акриламидом на хистолошке и биохемијске карактеристике јетре јувенилних мужјака пацова

IV ПРЕГЛЕД ДОКТОРСKE ДИСЕРТАЦИЈЕ:

Навести кратак садржај са назнаком броја страна, поглавља, слика, шема, графикана и сл.

Докторска дисертација под насловом „Утицај субхроничног третмана акриламидом на хистолошке и биохемијске карактеристике јетре јувенилних мужјака пацова“ кандидата *Ренате Ковач* написана је на српском језику (латиница) са изводом на српском и енглеском језику и састоји се из седам поглавља:

1. Увод (78 страница) у коме је детаљно образложена проблематика којом ће се бавити докторска дисертација. Истиче се значај јетре, као кључног органа у метаболизму акриламида. Ово поглавље садржи детаљан и опширан преглед релевантних литературних података у вези актуелних ставова и података везаних за акриламид, као и за његове ефекте на биолошке системе, са посебним акцентом на људски и анимални организам;

2. Циљеви истраживања су јасно конципирани, истичу проблем, разлоге и значај истраживања, и у складу су са пријавом тезе;

3. Материјал и методе (12 страница) детаљно наводи план рада, експериментални протокол, као и методологију рада;

4. Резултати (39 страница) овог истраживања су категорисани према врсти анализа тако да се прво наводе резултати хистолошке анализе ткива јетре, затим следе резултати серолошке анализе, да би на крају биле наведене телесне масе пацова третираних акриламидом. Свака категорија садржи засебне целине где су приказани резултати анализе општих и микроструктурних карактеристика јетриних лобулуса, садржаја гликогена у хепатоцитима, пролиферативне, а потом апоптоичке карактеристике хепатоцита, затим следе налази везани за непаренхимске ћелије (Купферове ћелије и мастоцити). Резултати хистолошке анализе су детаљно описани, адекватно квантификовани (стереолошки или семиквантитативно) и статистички обрађени. Након њих следи приказ статистички обрађених резултата серолошке анализе, као и резултата који се односе на телесне масе пацова. Налазе прате графички и табеларни прикази, као и обимна фотодокументација, који доприносе олакшаном сагледавању резултата;

5. Дискусија (25 страница) прати след резултата у претходном поглављу, детаљно образлаже и тумачи добијене резултате, узимајући у обзир релевантне литературне податке;

6. Закључци (4 странице) су прегледно, јасно и концизно изведени;

7. Литература (31 страница) садржи 393 литературна навода.

Дисертација је написана на 194 странице, садржи 22 слике, 10 табела и 22 графикана. Након насловне стране следе Садржај, поменутих седам поглавља и Листа скраћеница.

V ВРЕДНОВАЊЕ ПОЈЕДИНИХ ДЕЛОВА ДОКТОРСKE ДИСЕРТАЦИЈЕ:

У **првом** поглављу дат је опширан увид у истраживања из домена везаних за биолошке ефекте акриламида, са посебним нагласком на његове штетне ефекте на људски и анимални организам. Такође, истакнута је чињеница у вези са присуством акриламида у термички обрађеној храни, као и ризик од свакодневне изложености људи, посебно деце, овом молекулу.

Преглед литературе је адекватан, свеобухватан и предствала квалитетну основу за разумевање проблематике којом се бави ова докторска дисертација. Јасно је истакнута важност јетре у метаболизму акриламида. Приказани су сви релевантни и актуелни ставови светских научних и стручних организација у вези са овим мономером и описани начини контакта људи и животиња са истим. Детаљан преглед савремених литературних података пружа свеобухватан увид у штетне ефекте акриламида на ћелије, поједине органе и комплетан организам. Посебно су истакнути његова неуротоксичност код људи и животиња, док су канцерогени и генотоксични ефекти потврђени, за сада, само код експерименталних животиња.

У прегледу литературе је јасно наглашено да ефекти акриламида на јетру нису довољно истражени, да постоје индиције о хепатотоксичном потенцијалу акриламида, али да се он, за сада, само сматра потенцијалним. На бази изложених аргумената, оправдани су разлози који су поставили акриламид у жижу интересовања стручне и научне јавности, па тиме и сам предмет истраживања ове докторске дисертације.

У **другом** поглављу су наводе циљеви истраживања, који су јасно и концизно дефинисани и образложени. Истакнута актуелност проблематике, оправданост и значај истраживања. Постављени циљеви у складу са пријавом теме, као и садржајем докторске дисертације.

У **трећем** поглављу је дат опис експерименталног дизајна и изложен детаљан експериментални протокол, како у вези експерименталних животиња, тако и у вези узорковања и обраде узорака ткива јетре и крви. Протокол хемијске обраде ткива јетре је адекватно одабран, детаљно описан и у складу са стандардним процедурама и протоколима за хистолошку анализу. Хистолошке и стереолошке методе, као и статистичка обрада података које су биле примењене у експерименталном раду су адекватно и прецизно одабране и описане. Изабране методе су савремене, поуздане и адекватне за реализацију наведених експерименталних поставки и циљева истраживања. Протокол припреме и чувања узорака крви за даљу анализу прецизно је описан, а сама анализа, која је рађена у Институту за примену нуклеарне енергије у Београду према стандарду ИСО 9001, је одговарајућа.

У **четвртном** поглављу су детаљно представљени оригинални резултати добијени овим истраживањем. Подаци су категорисани према врсти анализе (хистолошка, односно серолошка), систематично и јасно изложени. Резултати су организовани тако да је за сваки анализиран параметар прво дат детаљан опис (хистолошког или серолошког) налаза, а потом би уследила фотодокументација, графички, односно табеларни приказ датог параметра, са назначеним статистичким значајностима, који у многоструко олакшавају сагледавање резултата. Фотодокументација, табеларни и графички прикази су адекватни и кореспондирају са текстуалним објашњењима резултата.

У **петом** поглављу су опширно дискутовани резултати овог истраживања и компарирани са резултатима других релевантних истраживања која су се бавила истом проблематиком, односно која су из исте области истраживања. Тумачење добијених резултата је свеобухватно, објективно и у светлу постојећих литературних података. На основу образложења добијених налаза, уочава се да кандидат поседује способност стручне, објективне и критичке анализе добијених резултата са више различитих аспеката.

У **шестом** поглављу изведени су закључци докторске дисертације, на јасан, концизан и систематичан начин, уз назначене потенцијалне правце за даље истраживање. Наведени закључци су у складу са посављеним циљевима истраживања.

У седмом поглављу је дата комплетна листа коришћене литературе, која је савремена, релевантна и правилно одабрана према захтевима теме ове дисертације. На основу одабраних референци, може се установити да је кандидат са разумевањем сагледао обимну релевантну литературу и, у складу са тим, адекватно и свеобухватно анализирао добијене резултате, чиме је показао добро познавање области и предмета истраживања.

VI СПИСАК НАУЧНИХ И СТРУЧНИХ РАДОВА КОЈИ СУ ОБЈАВЉЕНИ ИЛИ ПРИХВАЋЕНИ ЗА ОБЈАВЉИВАЊЕ НА ОСНОВУ РЕЗУЛТАТА ИСТРАЖИВАЊА У ОКВИРУ РАДА НА ДОКТОРСКОЈ ДИСЕРТАЦИЈИ

Таксативно навести називе радова, где и када су објављени. Прво навести најмање један рад објављен или прихваћен за објављивање у часопису са ISI листе односно са листе министарства надлежног за науку када су у питању друштвено-хуманистичке науке или радове који могу заменити овај услов до 01. јануара 2012. године. У случају радова прихваћених за објављивање, таксативно навести називе радова, где и када ће бити објављени и приложити потврду о томе.

- Kovac R., Rajkovic V., Koledin I., Matavulj M. (2015). Acrylamide alters glycogen content and enzyme activities in the liver of juvenile rat. Acta Histochem. 117(8), 712-717. ISSN: 0065-1281. DOI: [10.1016/j.acthis.2015.09.004](https://doi.org/10.1016/j.acthis.2015.09.004) (M23)
- Kovac R., Rajkovic V., Koledin I., Matavulj M. 2011. Acrylamide triggers hepatic mast cell activity in peripubertal rats? 2nd CEFSR (Center of Excellence in Food safety and Emerging Risks) WORKSHOP “Persistent Organic Pollutants in Food and Environment”. 26th Symposium on recent Developments in Dairy Technology. BIOXEN seminar “Novel approaches for environmental protection”, Novi Sad, Serbia. Pceedings pp: 154-159. ISBN: 978-86-80995-94-6. (M33)

VII ЗАКЉУЧЦИ ОДНОСНО РЕЗУЛТАТИ ИСТРАЖИВАЊА

У оквиру ове дисертације испитане су хистолошке и биохемијске карактеристике јетре јувенилних мужјака пацова соја Wistar, третираних перорално, воденим раствором акриламида у дозама од 25, односно 50 мг по килограму телесне масе, 5 пута недељно, током 3 недеље. На бази добијених резултата ове докторске дисертације и досадашњих литературних података, изведени су закључци који су у потпуности одговорили на постављене циљеве истраживања:

- Субхронични третман акриламидом узоркује хепатотоксичне ефекте на јетру јувенилних мужјака пацова соја Wistar, при чему је степен изазваног оштећења органа у позитивној корелацији са примењеном дозом;
- Промене су забележене у микроструктури јетре (хепатоцитима и непаренхимским ћелијама), као и у њеним биохемијским карактеристикама;
- Хистолошки налази указују да акриламид изазива оштећење паренхима јетре (хепатоцити) и непаренхимских ћелија (Купферове ћелије и мастоцити), као и промене у микроциркулацији лобулуса;
- Третман акриламидом изазвао је повећање волумена хепатоцита и смањење волумена синусоида у лобулусу у дозно-зависном маниру;
- Промене у садржају гликогена у хепатоцитима могу се кретати у смеру његове потрошње или акумулације и у функцији су од примењене дозе акриламида;
- Акриламид може редуковати или повећати пролиферативне карактеристике паренхима јетре, зависно од дозе;
- Акриламид не изазива покретање програмиране ћелијске смрти (апоптозе) у паренхиму јетре;
- Забележено је смањење Купферових ћелија и повећање мастоцита у јетри, зависно од дозе акриламида;
- Акриламид значајно мења биохемијске карактеристике јетре, што се посебно одразило у променама активности аспартат-аминотрансферазе, аланин-аминострасферазе и алкалне фосфатазе;
- Код обе групе третираних животиња показан је проминентан губитак њихове телесне масе.

VIII ОЦЕНА НАЧИНА ПРИКАЗА И ТУМАЧЕЊА РЕЗУЛТАТА ИСТРАЖИВАЊА

Експлицитно навести позитивну или негативну оцену начина приказа и тумачења резултата истраживања.

Добијени резултати одговарају на постављене циљеве истраживања. Налази су прегледно и систематски изложени, уз јасан, свеобухватан и детаљан текстуални опис сваког анализираног параметра, односно добијеног резултата. Хистолошки налази, резултати серолошке анализе, као и налаз у вези телесне масе пацова поред тога што су јасно представљени и детаљно описани, поткрепљени су адекватном фотодокументацијом, графичким и табеларним приказима, као и анализом статистичке значајности добијених резултата.

Тумачење резултата је систематично, објективно и коректно аргументовано у светлу постојећих литературних података. Коришћена литература је адекватна и може се закључити да су размотрени сви актуелни ставови и сазнања из области која је предмет ове доктроске дисертације.

Кандидат је показао изузетно познавање проблематике истраживања, критичку моћ, објективност и способност сагледавања резултата са различитих аспеката. Такође, може се закључити да је добро упознат са савременим токовима из дате области истраживања. Све наведено указује да кандидат влада материјом и поседује висок ниво знања из области, што је финално дорпинело извођењу закључака.

На основу ових показатеља Комисија даје **позитивну оцену** начина приказа и тумачења резултата истраживања.

IX КОНАЧНА ОЦЕНА ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ:

Експлицитно навести да ли дисертација јесте или није написана у складу са наведеним образложењем, као и да ли она садржи или не садржи све битне елементе. Дати јасне, прецизне и концизне одговоре на 3. и 4. питање:

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

Да, докторска дисертација је у потпуности написана у складу са образложењем наведеним у пријави теме.

2. Да ли дисертација садржи све битне елементе:

Да, дисертација је израђена у складу са принципима научно-истраживачког рада и садржи све релевантне елементне неопходне у овакву врсту рада.

3. По чему је дисертација оригиналан допринос науци:

Реализацијом ове докторске дисертације, а у светлу релевантних литературних података, стиче се потпунији увид у биолошке ефекте акриламида на јетру организма који је у развоју. У овом истраживању су по први пут анализирани промене које молекула акриламида изазива на нивоу ткива јетре. У дисертацији је представљен детаљан хистолошки приказ промена код паренхимских и непаренхимских ћелија, а које произилазе као резултат интоксикације организма акриламидом.

Хистолошки и биохемијски налази потврђују претпоставку да акриламид штетно делује на јетру младог организма и сугеришу на њену значајну осетљивост на овај мономер. Добијени резултати снажно упућују на хепатотоксични потенцијал акриламида који може бити у функцији дозе и остварује се након релативно кратког временског периода изложености јувенилног организма овом мономеру.

Посебно важан допринос ове дисертације огледа се у показаним променама у волумену хепатоцита, садржају гликогена, апоптотичких и пролиферативних карактеристика паренхима, као и промена у броју и активности код ћелија имуног система у јетри (Купферове ћелије и мастоцити), а које су последица интоксикације јувенилних мужјака пацова са акриламидом. Наиме, према досадашњим литературним подацима, не постоје анализе за поменуте параметре у оквиру до сада рађених истраживања, која су се бавила истом проблематиком. Према томе, хистолошки налази који су садржани у овој докторској дисертацији су у потпуности нови и оригинални, и чине важан допринос савременој науци из домена који се бави испитивањем деловања акриламида као токсиканта.

Обзиром да већина ових налаза представља нове податке који до сада нису били присутни у релевантној литератури, ова докторска дисертација јесте оригинално научно дело од важног значаја за сагледавање и употпуњавање слике ефеката акриламида на јетру јувенилног организма.

Узимајући у обзир да је пацов један од главних модел организма у биомедицинским истраживањима, резултати доприносе апроксимацији и евалуацији штетних ефеката акриламида на јетру код деце и младе популације. Наведено посебно наглашава чињеница да је, за савремено друштво, изложеност акриламиду неизбежан део свакодневице, и да је при томе изложеност деце и младе популације вишеструко повећана. Коначно, ова дисертација може бити значајна у осмишљавању адекватних мера превенције и мера санирања штетних последица изазваних уносом акриламида у организам.

4. Недостаци дисертације и њихов утицај на резултат истраживања:

Не постоје недостаци који би имали негативан утицај на остварене резултате истраживања.

X ПРЕДЛОГ:

На основу укупне оцене дисертације, комисија предлаже:

- да се докторска дисертација прихвати, а кандидату одобри одбрана

На основу укупне оцене докторске дисертације, увида у истраживачки рад кандидата и сагласно свим претходно наведеним чињеницама у овом Извештају, Комисија **позитивно оцењује** докторску дисертацију под насловом „Утицај субхроничног третмана акриламидом на хистолошке и биохемијске карактеристике јетре јувенилних мужјака пацова” и предлаже да се **Извештај** о оцени докторске дисертације **прихвати**, а кандидату **Ренати Ковач одобри јавна одбрана**.

ПОТПИСИ ЧЛАНОВА КОМИСИЈЕ

НАПОМЕНА: Члан комисије који не жели да потпише извештај јер се не слаже са мишљењем већине чланова комисије, дужан је да унесе у извештај образложење односно разлоге због којих не жели да потпише извештај.

КОМИСИЈА:

1.
Др Матилда Ђолаи,
ванредни професор Медицинског факултета и Новом Саду Саду -
председник
2.
Др Гордана Ушћебрка,
редовни професор Пољопривредног факултета у Новм Саду - члан
3.
Др Милица Матавуљ,
редовни професор Природно-математичког факултета у Новом
Саду - ментор