

NAUČNOM VEĆU MEDICINSKOG FAKULTETA
UNIVERZITETA U BEOGRADU

Na sednici Naučnog veća Medicinskog fakulteta u Beogradu, održanoj dana 28.04. 2016. godine, broj 5940/04 imenovana je komisija za ocenu završene doktorske disertacije pod naslovom:

„Funkcionalne, biohemijske i histološke promene u digestivnom traktu pacova u uslovima akutne hiperhomocisteinemije ili subhronične stimulacije metioninom”

kandidata dr Marije Stojanović, zaposlene na Institutu za medicinsku fiziologiju Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu u zvanju asistenta. Mentor je Prof. dr Ljiljana Šćepanović, a komentor Prof. dr Nebojša Radovanović.

Komisija za ocenu završene doktorske disertacije imenovana je u sastavu:

1. Prof. dr Dragan Đurić, redovni profesor, Institut za medicinsku fiziologiju, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu
2. Prof. dr Vesna Dragutinović, vanredni profesor, Institut za hemiju u medicini, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu
3. Prof. dr Gvozden Rosić, redovni profesor, Katedra za fiziologiju, Fakultet medicinskih nauka, Univerzitet u Kragujevcu.

Na osnovu analize priložene doktorske disertacije, komisija za ocenu završene doktorske disertacije jednoglasno podnosi Naučnom veću Medicinskog fakulteta sledeći

IZVEŠTAJ

A) Prikaz sadržaja doktorske disertacije

Doktorska disertacija dr Marije Stojanović napisana je na 191 strani i podeljena je na sledeća poglavlja: uvod, ciljevi istraživanja, materijal i metode, rezultati, diskusija, zaključci i literatura. U disertaciji se nalazi ukupno 56 grafikona, 18 tabela i 17 slika. Doktorska disertacija sadrži sažetak na srpskom i engleskom jeziku, biografiju kandidata, podatke o komisiji i spisak skraćenica korišćenih u tekstu.

U **uvodu** je definisan značaj i uloga homocisteina. Detaljno je opisan metabolizam ove aminokiseline, sa osvrtom na glavne metaboličke puteve, i na enzime i kofaktore koji učestvuju u njima. Istaknut je značaj hiperhomocisteinemije (HHC) i njena biohemijska osnova, ali i dosadašnja saznanja o štetnim efektima HHC na različitim sistemima organa, sa osvrtom na gastrointestinalni sistem. Navedeni su podaci iz literature koji su pokazali udeo hiperhomocisteinemije u etiopatogenezi bolesti digestivnog trakta, sa posebnim osvrtom na oksidativni stres. Dat je detaljan opis neadrenergičke - neholinergičke neurotransmisije digestivnog trakta, sa akcentom na azot monoksid. Pojašnjen je mehanizam dejstva azot monoksida kao neurotransmitera, a protektivni uticaji na intestinalnu mukozu su šematski prikazani. Opisan je metabolizam metionina, uz osvrt na povezanost sa metabolizmom homocisteina. Navedeni su glavni metabolički putevi, sa navođenjem enzima od značaja. Šematski je prikazan metabolizam sumporovitih aminokiselina. Citirani su podaci iz literature o eksperimentalnim modelima opterećenja metioninom, izvedenim kako oralnom tako i parenteralnom primenom metionina. Prikazana su aktuelna saznanja o etiopatogenezi Kronove bolesti i ulceroznog kolitisa. Opisana je udruženost hiperhomocisteinemije i trombotičnih događaja kod ovih pacijenata kroz pregled savremenih kliničkih i eksperimentalnih studija. Opisan je značaj oksidativnog stresa u bolestima digestivnog trakta. Definisan je značaj N-acetil-L-cisteina i L-cisteina sa predominantnim osvrtom na njihove antiinflamatorne i antioksidativne sposobnosti, što je potvrđeno literarnim podacima.

Ciljevi rada su precizno definisani. Ciljevi doktorske teze bili su da se odredi koncentracija Hcy u serumu kod pacova kojima je aplikovan metionin i.p. u toku tri nedelje, kao i da se ispituju parametri oksidativnog stresa u tkivima gastrointestinalnog trakta pacova u uslovima akutne stimulacije homocisteinom *in vivo* i *in vitro*. Takođe cilj rada je podrazumevao ispitivanje efekata najtoksičnijeg metabolita homocisteina, tj. D,L-homocistein tiolaktona (D,L-HCT) na kontraktilnost izolovanog creva pacova tokom blokade sinteze azot monoksida (NO) u kontrolnim uslovima i u uslovima akutne hiperhomocisteinemije. Cilj rada je podrazumevao i ispitivanje efekata i.p. aplikacije metionina u toku 3 nedelje (subhronične) na: a.) aktivnost enzima acetilholinesteraze (AChE) u tkivu duodenuma, ileuma, kolona i jetre pacova b.) parametre oksidativnog stresa u duodenumu, ileumu, kolonu i jetri pacova c.) postojanje morfoloških promena u duodenumu, ileumu, kolonu i jetri pacova, kao i ispitivanje efekata aplikacije L-cisteina i N-acetil-L-cisteina u uslovima opterećenja metioninom na: a.) aktivnost enzima AChE u tkivu duodenuma, ileuma, kolona i jetre pacova b.) parametre oksidativnog stresa u duodenumu, ileumu, kolonu i jetri pacova c.) postojanje morfoloških promena u duodenumu, ileumu, kolonu i jetri pacova.

U poglavlju **Materijal i metode** navedeno je da su eksperimenti rađeni na Institutu za medicinsku fiziologiju Medicinskog fakulteta u Beogradu. Sve eksperimentalne procedure su bile odobrene od strane Etičke komisije za zaštitu dobrobiti oglednih životinja Medicinskog fakulteta u Beogradu i sprovedene u skladu sa etičkim principima i smernicama za brigu o životinjama. Opisan je eksperimentalni model akutne hiperhomocisteinemije u *in vivo* i *in vitro* uslovima, kao i subhronični tretman metioninom tokom tri nedelje. Precizno su navedeni način ekstrakcije organa i izolovanje duodenuma, ileuma, kolona i jetre za biohemijske analize. Pojedinačno su navedene procedure i tehnike određivanja aktivnosti ispitivanih enzima u homogenatu tkiva. Svi parametri oksidativnog stresa analizirani su spektrofotometrijski (UV/VIS UV-2601, Rayleigh, Mainland, China). Određivana je aktivnost AChE, CAT, GPx, SOD, sadržaj redukovano glutationa (GSH), indeks lipidne peroksidacije (MDA) i TAS. Detaljno je opisana metodologija praćenja kontraktilnog odgovora izolovanog creva u kupatilu za izolovane organe, u kontrolnim uslovima i tokom akutne hiperhomocisteinemije izazvane D,L-homocistein tiolaktonom. Opisana je priprema uzoraka

za histološke analize tkiva tokom subhroničnog opterećenja metioninom. Od morfoloških parametara mereni su (izraženo u μm): dubina kriпти, dužina resica, debljina lamine muskularis mukoze, debljina tunike mukoze, debljina tunike muskularis i ukupna debljina zida creva. Gustina ćelija u lamini propriji tunike mukoze je izražena kao broj ćelija na $0,1 \text{ mm}^2$. Svi elementi analizirani su korišćenjem softvera Fiji. Za statističku obradu podataka korišćen je softver GraphPad Prism 5 (GraphPad Software, Inc, Goleta, CA, USA). Od metoda analitičke statistike za poređenje numeričkih obeležja posmatranja između dve grupe korišćen je t-test. Za multiplu komparaciju prosečnih vrednosti parametarskih obeležja koristila se jednofaktorska analiza varijanse (one-way ANOVA) praćena Bonferroni testom, kao i dvofaktorska analiza varijanse (two-way ANOVA). Vrednost $p < 0,05$ smatrana je statistički značajnom, a vrednost $p < 0,01$ statistički visoko značajnom.

U poglavlju **Rezultati** detaljno su opisani i jasno predstavljeni svi dobijeni rezultati.

Diskusija je napisana jasno i pregledno, uz prikaz podataka drugih istraživanja sa uporednim pregledom dobijenih rezultata doktorske disertacije.

Zaključci sažeto prikazuju najvažnije nalaze koji su proistekli iz rezultata rada. Korišćena **literatura** sadrži spisak od 219 referenci.

B) Kratak opis postignutih rezultata

Ovo istraživanje je pokazalo da je akutna administracija D,L-homocisteina (D,L-Hcy) u *in vivo* uslovima dovela do značajnih promena u vrednostima biomarkera oksidativnog stresa u duodenumu, ileumu, kolonu i jetri pacova u poređenju sa kontrolnim životinjama koje su tretirane i.p. sa 0,9% NaCl. Aktivnost SOD bila je statistički značajno smanjena u svim ispitivanim organima, aktivnost GPx pokazivala je takođe smanjenje aktivnosti u svim organima, pri čemu jedino u kolonu nije došlo do statistički značajnog sniženja. Aktivnost CAT bila je statistički značajno snižena u duodenumu i jetri, dok u ileumu i kolonu sniženje nije bilo statistički značajno. Indeks lipidne peroksidacije, meren kroz koncentraciju TBARS, bio je značajno povišen u svim organima izuzev u duodenumu, gde povećanje nije pokazalo statističku značajnost. Totalni antioksidativni status (TAS) izražen kao koncentracija Troloxa,

pokazao je smanjenje u svim organima, s tim da je statistička značajnost uočena u kolonu i jetri.

Ispitivane su i promene aktivnosti CAT, indeksa lipidne peroksidacije (TBARS) i TAS-a u izolovanim segmentima duodenuma, ileuma, kolona i jetre inkubiranih u D,L-homocistein tiolaktonu tokom 3 sata, u poređenju sa kontrolnom grupom (inkubacija u Tirodovom rastvoru). Rezultati su pokazali statistički značajno sniženje aktivnosti CAT u svim ispitivanim organima, dok su TAS (izražen kao koncentracija Troloxa) i indeks lipidne peroksidacije (kao koncentracija TBARS) bili statistički značajno povišeni u svim ispitivanim organima.

Ispitivanja motiliteta izolovanog creva pokazala su da D,L-homocistein tiolakton (D,L-HCT) dovodi do statistički značajnog povećanja kontraktilnih parametara (tonusa, amplitude, frekvencije) duodenuma, ileuma i kolona u poređenju sa kontrolnom grupom (Tirodov rastvor). Kontraktilni odgovor izolovanog duodenuma pacova praćen je radi ispitivanja uticaja supstanci koje utiču na azot monoksidom (NO) posredovanu neurotransmisiju u prisustvu D,L-homocistein tiolaktona. L-NAME je doveo do porasta tonusa, amplitude i frekvencije spontanih pokreta izolovanog duodenuma pacova u poređenju sa kontrolnom grupom (Tirodov rastvor). Kada se preparat izolovanog duodenuma preinkubirao u L-argininu, efekti L-NAME su bili značajno redukovani, ali ne u potpunosti blokirani. Aplikacija L-arginina nakon inkubacije preparata tokom 30 min u prisustvu D,L-HCT, dovela je do znatno manjeg porasta tonusa, amplitude i frekvencije spontanih kontrakcija longitudinalne muskulature izolovanih segmenata duodenuma u odnosu na primenu samo D,L-HCT. Učešće kalijumovih kanala u nitrergičkim odgovorima testirano je pomoću neselektivnog blokatora kalijumovih kanala tetraetilamonijum hlorida (TEA). Posle 30-o minutne inkubacije u prisustvu D,L-HCT i TEA, L-NAME je aplikovan, i potom je praćen kontraktilni odgovor. Rezultati pokazuju da su efekti L-NAME na tonus, amplitudu i frekvenciju spontanih kontrakcija izolovanog duodenuma bili potencirani u prisustvu TEA i D,L-HCT.

Nakon tronedeljne i.p. aplikacije metionina u serumu pacova određivana je koncentracija homocisteina u kontrolnoj i eksperimentalnim grupama. Koncentracija homocisteina u kontrolnoj grupi životinja, koji su dobijali 0,9% NaCl, bila je u fiziološkom opsegu vrednosti. Sa druge strane, vrednosti odredivanog parametra kod životinja u eksperimentalnim grupama ne pokazuju statistički značajnu razliku u poređenju sa kontrolnim vrednostima.

Tronedeljna i.p. aplikacija metionina bila je praćena odredivanjem histoloških parametara na isečcima tkiva, i biohemijskim analizama u duodenumu, ileumu, kolonu i jetri. Svi parametri analizirani su u 4 grupe: K- Kontrolna grupa; M- Metionin; C- Metionin + L-cistein; N- Metionin + N-acetil-L-cistein. Na histološkim preparatima duodenuma i ileuma pacova mereni su: dužina crevnih resica, debljina tunike mukoze, debljina tunike muskularis, ukupna debljina zida creva i broj ćelija u lamini propriji tunike mukoze. Rezultati analiza tkiva duodenuma pokazuju značajno smanjenje dužine resica i debljine tunike mukoze u N grupi u poređenju sa M, dok nema značajnih promena među grupama u debljini tunike muskularis. Ukupna debljina zida duodenuma bila je značajno snižena u N grupi, dok je broj ćelija lamine proprije pokazao statistički značajno sniženje u C i N grupi, u poređenju sa M. U ileumu pacova, zapažene su istovetne promene u dužini resica, debljini tunike mukoze i ukupnoj debljini zida creva: značajno sniženje u M grupi u poređenju sa K, kao i značajno sniženje u grupama C i N u poređenju sa M. Analizom debljine tunike muskularis i broja ćelija lamine proprije pokazano je da nema značajnih promena među grupama. Analiza tkiva kolona podrazumevala je sledeće parametre: dubinu kripte, debljinu lamine muskularis mukoze, debljinu tunike mukoze, ukupnu debljinu zida creva i broj ćelija u lamini propriji tunike mukoze. Dubina kripte, debljina lamine muskularis mukoze i broj ćelija lamine proprije pokazao je jednobrazne promene: značajno povećanje parametra u M grupi u poređenju sa K, kao i značajno sniženje u grupama C i N u poređenju sa M. Nije bilo značajne razlike među grupama u ukupnoj debljini zida kolona. Analiza elemenata vezivnog tkiva lamine proprije kolona pokazala je da nema značajne razlike u zastupljenosti kolagenih i retikularnih vlakana. Najubedljiviji nalaz histološke analize tkiva jetre je lako periportalno zapaljenje (mononukleari) sa edemom vezivnog tkiva, uz polja nekroze hepatocita u grupi M.

Biohemijski parametri praćeni nakon subhroniãnog opterećenja metioninom bili su: aktivnost CAT, indeks lipidne peroksidacije (MDA), GPx, sadržaj glutationa (GSH), aktivnost AchE i SOD. Aktivnost CAT u duodenumu i jetri pokazala je znaãajan porast u N grupi u odnosu na M, dok u ileumu i kolonu nisu uoãene znaãajne razlike meðu grupama. Nije bilo znaãajne razlike meðu grupama ni u koncentraciji MDA, pokazatelju lipidne peroksidacije. Aktivnost GPx imala je znaãajan porast u N grupi u poređenju sa M u jetri, kao i u C grupi u poređenju sa M u ileumu, dok u duodenumu i kolonu nije bilo znaãajnih razlika meðu grupama. Određivanje sadržaja redukovanog glutationa (GSH) nije pokazalo znaãajnu razliku meðu grupama u duodenumu, ileumu i kolonu, dok je u jetri bilo prisutno povećanje u N grupi u odnosu na M. Aktivnost AchE nije pokazala znaãajne promene meðu grupama u duodenumu, ileumu i kolonu, dok je u jetri primećeno znaãajno povećanje aktivnosti u grupama C i N u poređenju sa M. U duodenumu i ileumu nije bilo znaãajnih promena aktivnosti SOD meðu ispitivanim grupama, dok je u ileumu i jetri zapaženo povećanje aktivnosti u grupama C i N u poređenju sa M grupom.

C) Uperedna analiza doktorske disertacije sa rezultatima iz literature

Deo ovog istraživanja obuhvatio je ispitivanje efekata akutne administracije D,L-homocistein tiolaktona na parametre oksidativnog statusa u *in vivo* i *in vitro* uslovima. Praćene su promene parametara oksidativnog stresa u tkivu duodenuma, ileuma, kolona i jetre pacova. Rezultati su pokazali da tročasovna inkubacija ovih tkiva u D,L-homocistein tiolaktonu smanjuje aktivnost katalaze (CAT) u poređenju sa kontrolnom grupom. Postoje literarni podaci koji ukazuju na znaãajno smanjenje aktivnosti CAT u jetri i crevu pacova, nakon inkubacije u homocisteinu (Hcy) (Huang i sar., 2001; Woo i sar., 2006). Druge studije pokazuju negativnu korelaciju izmeðu nivoa Hcy u plazmi i aktivnosti CAT u jetri pacova, ukazujući na znaãajnu redukciju antioksidativnog kapaciteta jetre (Woo i sar., 2006; Chanson i sar., 2007). U skladu sa rezultatima koje kandidat navodi, su i istraživanja drugih autora koja ukazuju na znaãajno smanjenje antioksidativne zaštite jetre, sa negativnom korelacijom izmeðu plazma nivoa Hcy i aktivnosti CAT (Starkebaum i Harlan, 1986; Gonzalez-Flecha i sar., 1991). Rezultati koje je kandidat prikazao pokazuju da je izloženost visokim koncentracijama D,L-homocistein tiolaktona znaãajno povećala vrednosti nivoa TBARS u

duodenumu, ileumu, kolonu i jetri pacova. Kolling i sar., pokazali su da Hcy dovodi do povećanja indeksa lipidne peroksidacije i nivoa TBARS u srcu pacova (Kolling i sar., 2011). Indeks lipidne peroksidacije ispitan je i u jetri pacova, i polazalo se da je povezan sa Hcy izazvanim oštećenjem ćelija, uključujući apoptozu i inflamaciju u bolestima jetre (Huang i sar., 2001; Woo i sar., 2006). Postoji jaka povezanost između lipidne peroksidacije ćelija jetre i nivoa Hcy (Kukulj, 2014). Slične rezultate objavili su Matte i sar. (Matté i sar., 2009). Oni su pokazali pojavu oksidativnog stresa, smanjenu antioksidativnu zaštitu (enzimsku i neenzimsku) kao i povišenu lipidnu peroksidaciju uz inflamatornu infiltraciju u jetri homocisteinom tretiranih pacova, što je u skladu sa rezultatima ove disertacije. Rezultati su pokazali i povećanje vrednosti TAS u homogenatima tkiva duodenuma, ileuma, kolona i jetre, ukazujući time na akutno povećanje neenzimskih antioksidanasa u jetri i crevu pacova. Povišene vrednosti TAS mogu se objasniti kao rezultat adaptivnog odgovora na stvaranje slobodnih radikala, ukazujući na nesposobnost sistema antioksidativne zaštite da odbrani tkiva od štetnog efekta Hcy.

Ovo istraživanje sprovedeno je sa ciljem da ispita efekte D,L-homocistein tiolaktona na neadrenergičku neholinergičku (NANC) neurotransmisiju u izolovanom crevu pacova. Sve je veći broj epidemioloških i eksperimentalnih studija po kojima je i umereno povišen nivo Hcy u plazmi ($> 16 \mu\text{mol/L}$) nezavistan faktor rizika za okluzivne bolesti, aterosklerozu, dijabetes melitus, hipertenziju, kao i bubrežnu insuficijenciju (Stampfer i Malinow, 1995). Bez obzira na sve, podaci kojima raspolažemo, ukazuju na to da efekti Hcy na gastrointestinalni trakt nisu dovoljno proučeni. U ovom radu ispitivani su efekti D,L-homocistein tiolaktona, na duodenum, ileum i kolon pacova. Prikazani rezultati pokazali su da D,L-homocistein tiolakton dovodi do povećanja tonusa, amplitude i frekvencije spontanij pokreta svih ispitivanih delova creva. Ovi rezultati su u skladu sa studijom Parka i sar., koji ukazuju na to da sumporovite aminokiseline, kao što je D,L-homocistein tiolakton potenciraju depolarizaciju ćelija proksimalnog kolona svinje. Ovi efekti uključuju povećanje amplitude i frekvencije spontanij kontrakcija izolovanih segmenata kolona svinje (Park i sar., 2005). Choe i sar., ispitali su efekte metionina na kontraktilnu aktivnost humanog kolona *in vitro* (Choe i sar., 2012), i došli

su do zaključka da metionin u ovim uslovima ispoljava stimulatorne efekte, što je u skladu sa rezultatima kandidata.

Ishrana bogata metioninom često dovodi do povišenog nivoa homocisteina u serumu i smatra se da dovodi do patoloških i metaboličkih poremećaja u tkivima, posebno jetri. Opisan je porast lipidne peroksidacije u jetri eksperimentalnih životinja koje su hranjene hipermetioninskom dijetom (Toborek i sar., 1996; Woo i sar., 2006; Robin i sar., 2004; Balkan i sar., 2004). Ali rezultati u literaturi se razlikuju u zavisnosti od primenjene doze metionina i vremena ishrane hipermetioniskom dijetom. U studiji Yalcunakaya i sar., 2007, primenjena je dijeta kod pacova bogata metioninom (1g/kg tm) u toku 6 meseci, nakon čega je došlo do značajnog povećanja nivoa homocisteina. Ovi rezultati nisu u skladu sa rezultatima kandidata, koji navodi da nakon tri nedelje i.p. aplikacije metionina nije došlo do statistički značajnog povećanja nivoa homocisteina u serumu. Ovo se može objasniti načinom primene metionina, kao i dužinom tretmana. U studiji Yalcunakaya i sar. nivo MDA je značajno bio povišen u jetri, GSH i GPx značajno smanjeni, dok nije pokazana značajna promena aktivnosti SOD, za razliku od rezultata ove disertacije, po kojima nema značajnih promena ovih pokazatelja oksidativnog stresa u jetri pacova metioninske grupe, u poređenju sa kontrolom. Prethodno citirana studija pokazala je da hipermetioninska dijeta dovodi do histopatoloških promena u jetri: povećana limfocitna i neutrofilna infiltracija, mikrovezikularna steatoza i degeneracija hepatocita, što je u skladu sa rezultatima ove disertacije, po kojima je opisana mononuklearna infiltracija jetrinog parenhima, kao i edem veziva, sa zonama nekroze hepatocita u grupi životinja tretiranih metioninom. Iako je nekoliko ispitivača saopštilo da hipermetioninska dijeta izaziva prooksidativno stanje jetre kod eksperimentalnih životinja, samo dve studije u literaturi su saopštile da je došlo do steatoze, inflamatorne reakcije i oštećenja hepatocita u uslovima hiperhomocisteinemije (Toborek i sar., 1996; Woo i sar., 2006;).

D) Objavljeni radovi koji čine deo doktorske disertacije

1. **Stojanović M**, Šćepanović Lj, Bosnić O, Mitrović D, Jozanov-Stankov O, Šćepanović V, Šćepanović R, Stojanović T, Ilić S, Djuric D. The effects of the acute administration of D,L-homocysteine thiolactone on antioxidative status of rat intestine and liver. *Acta Vet-Beograd*. 2016; 66(1): 26-36. DOI: 10.1515/acve-2016-0002 (M23, IF= 0,375)
2. **Stojanović M**, Šćepanović Lj, Mitrović D, Šćepanović V, Stojanović T, Stojković M, Ilić S, Đurić D. Rat duodenal motility *in vitro*: procinetic effects of D,L-homocysteine thiolactone and modulation of nitric oxide mediated inhibition. *Arch Biol Sci*. 2013; 65 (4): 1323-1330. DOI:10.2298/ABS1304323S (M23, IF= 0,791)

E) Zaključak (obrazloženje naučnog doprinosa)

Doktorska disertacija „**Funkcionalne, biohemijske i histološke promene u digestivnom traktu pacova u uslovima akutne hiperhomocisteinemije ili subhronične stimulacije metioninom**” dr Marije Stojanović predstavlja originalni naučni doprinos u razumevanju mehanizama koji učestvuju u oštećenjima digestivnog trakta. Ovim istraživanjem rasvetljeni su izvesni aspekti delovanja sumporovitih aminokiselina na eksperimentalnom modelu u različitim delovima creva i jetri. Navedeni rezultati ove doktorske teze potkrepljuju pretpostavku da se oksidativni stres može naći u osnovi gastrointestinalnih oboljenja. Ovo istraživanje bi moglo da ukaže na potencijalne efekte hiperhomocisteinemije i hipermetioninemije na motilitet digestivnog trakta. Ispitivanje efekata različitih supstanci i medijatora uključenih u ove efekte doprinosi razjašnjavanju mehanizma delovanja homocisteina na digestivni trakt. Imajući u vidu značaj homocisteina u patogenezi brojnih oboljenja kao što su: Kronova bolest, ulcerozni kolitis, celijačna bolest, rezultati ove disertacije mogli bi doprineti sveobuhvatnijem sagledavanju izazova njihove potencijalne terapije. Ovo istraživanje moglo bi doprineti povećanju teorijske osnove neophodne za efikasno preventivno delovanje i klinički tretman bolesti gastrointestinalnog trakta.

Ova doktorska disertacija je urađena prema svim principima naučnog istraživanja. Ciljevi su bili precizno definisani, naučni pristup je bio originalan i pažljivo izabran, a metodologija rada je bila savremena. Rezultati su pregledno i sistematično prikazani i diskutovani, a iz njih su izvedeni odgovarajući zaključci.

Na osnovu svega navedenog, i imajući u vidu dosadašnji naučni rad kandidata, komisija predlaže Naučnom veću Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu da prihvati doktorsku disertaciju dr Marije Stojanović i odobri njenu javnu odbranu radi sticanja akademske titule doktora medicinskih nauka.

U Beogradu, 12.05.2016.

Članovi Komisije:

Prof. dr Dragan Đurić

Prof. dr Vesna Dragutinović

Prof. dr Gvozden Rosić

Mentor:

Prof. dr Ljiljana Šćepanović

Komentor:

Prof. dr Nebojša Radovanović
