УНИВЕРЗИТЕТ У НОВОМ САДУ **ОБРАЗАЦ – 6**
ПРИРОДНО-МАТЕМАТИЧКИ ФАКУЛТЕТ

ИЗВЕШТАЈ О ОЦЕНИ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

I ПОДАЦИ О КОМИСИЈИ

1. Датум и орган који је именовао комисију: Наставно-научно веће Природно-математичког факултета Универзитета у Новом Саду, на седници 5. 3. 2026.

2. Састав комисије у складу са *Правилима докторских студија Универзитета у Новом Саду*:

1.	Андрић Др Небојша	Редовни професор	Биологија ћелије, 1. 1. 2026.
	презиме и име	звање	ужа научна област и датум избора
	Природно-математички факултет Универзитета у Новом Саду		Председник комисије
	установа у којој је запослен-а		функција у комисији
2.	Којић Др Данијела	Редовни професор	Биохемија, 1. 7. 2020.
	презиме и име	звање	ужа научна област и датум избора
	Природно-математички факултет Универзитета у Новом Саду		Члан комисије
	установа у којој је запослен-а		функција у комисији
3.	Андрејић Вишњић Др Бојана	Ванредни професор	Хистологија и ембриологија, 16. 8. 2024.
	презиме и име	звање	ужа научна област и датум избора
	Медицински факултет Универзитета у Новом Саду		Члан комисије
	установа у којој је запослен-а		функција у комисији
4.	Марковић Филиповић Др Јелена	Редовни професор	Хистологија са ембриологијом, 10. 2. 2025.
	презиме и име	звање	ужа научна област и датум избора
	Природно-математички факултет Универзитета у Новом Саду		Члан комисије (ментор)
	установа у којој је запослен-а		функција у комисији

II ПОДАЦИ О КАНДИДАТУ

1. Име, име једног родитеља, презиме:

Ивана, Никола, Ивељa

2. Датум рођења, општина, држава:

21. 8. 1995., Врбас, Република Србија

3. Назив факултета, назив претходно завршеног нивоа студија и стечени стручни/академски назив:

Природно-математички факултет, Департман за биологију и екологију, мастер академске студије

Мастер биолог (Зоологија)

4. Година уписа на докторске студије и назив студијског програма докторских студија:

Школска 2019/20., студијски програм Доктор наука-Биолошке науке

III НАСЛОВ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ:

Утицај третмана дибутил фталатом на хистолошке, биохемијске и молекуларне карактеристике јетре женки пацова

IVПРЕГЛЕДДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ:

Навести кратак садржај са назнаком броја страница, поглавља, слика, схема, графикона и сл.

Докторска дисертација је систематично и прегледно написана на 188 страна и обухвата све кључне елементе научног рада. Структурисана је у осам поглавља: Увод (40 страна), Циљеви (2 стране), Материјал и методе (22 стране), Резултати (63 стране), Дискусија (17 страна), Закључци (4 стране), Литература (28 страна) и Прилози (12 страна). Дисертација садржи 12 табела и 45 слика, док Литература обухвата укупно 240 библиографских јединица. На почетку дисертације дата је Кључна документација са сажетком на српском и енглеском језику.

V ВРЕДНОВАЊЕ ПОЈЕДИНИХ ДЕЛОВА ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ:

У **Уводу** кандидаткиња систематично и свеобухватно приказује научну и стручну основу проблематике којом се дисертација бави. Посебна пажња посвећена је јетри као централном органу метаболизма и детоксикације, при чему су детаљно описане њене анатомске, хистолошке и функционалне карактеристике. Приказ обухвата све релевантне ћелијске компоненте јетре, са освртом на њихову улогу у одржавању хомеостазе и одговору на штетне агенсе.Дат је преглед најзначајнијих обољења јетре, са акцентом на њихову учесталост и значај у савременим условима живота. Централни део увода посвећен је дибутил фталату (енг. *dibutyl phthalate*, **DBP**) као широко распрострањеном ендокрином ометачу. Кандидаткиња детаљно разматра његову токсикокинетику, укључујући начине апсорпције, дистрибуцију, метаболизам и елиминацију. Посебан осврт дат је на до сада познате механизме токсичности, са фокусом на ефекте у јетри. Приказан је и преглед важећих регулаторних оквира који се односе на употребу дибутил фталата, како у међународном контексту тако и у Републици Србији.

На основу изнетог, Комисија сматра да су у Уводу коришћене одговарајуће и релевантне референце, и даје позитивну оцену.

У поглављу **Циљеви** јасно су дефинисани циљеви истраживања. Сви циљеви су изведени на основу прегледа литературе презентоване у Уводу, као и недостатака и непознаница ефеката краткотрајног и дуготрајног третмана дибутил фталатом на јетру женки пацова. Циљеви су усклађени са циљевима наведеним приликом пријаве теме докторске дисертације.

С обзиром на недовољно истражене ефекте DBP на јетру женског организма, Комисија сматра да су дефинисани циљеви истраживања у потпуности оправдани и научно релевантни.

У поглављу **Материјал и методе** кандидаткиња детаљно описује експерименталну поставку. Приказан је начин одабира експерименталних доза, уз образложење засновано на доступним литературним подацима. Описан је поступак припреме и производње хране са додатком дибутил фталата, којом су експерименталне животиње третиране. Значајан део поглавља посвећен је детаљном опису примењених метода. Описане су хистолошке и хистохемијске методе бојења коришћене за процену морфолошких промена у ткиву јетре: хематоксилин-еозин бојење за општи увид у структуру ткива; PAS бојење за детекцију гранула гликогена у хепатоцитима; Masson-ово трихроматско бојење за визуелизацију колагених влакана; Gordon–Sweet-ова метода за визуелизацију ретикуларних влакана; Perls-ова метода за доказивање гвожђа у облику хемосидерина у хепатоцитима; као и примена стереолошких метода за одређивање волуменске густине хепатоцита, једара хепатоцита, цитоплазме, синусоидних капилара и нуклеоцитоплазматског односа. Поред тога, описане су имунохистохемијске методе које су коришћене у циљу локализације и процене количине iNOS и UGT1A9 протеина у ткиву јетре. Приказане су и биохемијске анализе коришћене за процену оксидативног стреса и редокс статуса у хепатоцитима: методе за одређивање активности ензима SOD, CAT и GST, степена липидне пероксидације, садржаја тиолних група и нивоа редукованог глутатиона. Поред тога, детаљно је описан поступак изолације РНК, реверзне транскрипције, ланчане реакције полимеразе у реалном времену и секвенцирања РНК. Такође је дат преглед примењених статистичких метода, укључујући начин обраде и анализе података.

Комисија сматра да су примењене методе савремене, адекватно одабране и усклађене са циљевима истраживања. Опис метода је јасан и довољно детаљан да обезбеди репродуктивност студије.

Поглавље **Резултати** обухвата два потпоглавља у којима су приказани експериментални подаци добијени након субакутног, односно субхроничног третмана DBP. Поред текстуалног описа, резултати су приказани табеларно и графички. Слике приказују репрезентативне микрографије пресека ткива јетре са јасно обележеним релевантним структурама, као и квантитативне резултате представљене графички, уз назначену статистичку значајност.

Комисија сматра да су резултати јасно и систематично приказани, уз адекватну текстуалну, табеларну и графичку презентацију података која омогућава лако праћење и интерпретацију добијених налаза.

Поглавље **Дискусија** подељено је у две целине, у којима се тумаче резултати добијени након субакутног и субхроничног третмана. Добијени налази су упоређени са доступном литературом и критички размотрени. Истакнути су најважнији резултати истраживања, отворена нова питања, као и ограничења докторске дисертације.

Комисија сматра да је Дискусија јасно и критички написана, уз адекватно поређење добијених резултата са релевантним подацима из литературе.

У поглављу **Закључци** сумирани су сви резултати добијени у овој дисертацији.

Комисија сматра да су Закључци адекватно изведени из добијених резултата и да у потпуности одговарају постављеним циљевима истраживања.

Поглавље **Литература** обухвата 240 библиографских навода коришћених у докторској дисертацији. Комисија сматра да су литературни подаци адекватно одабрани, бројни, актуелни и у потпуности у складу са проблематиком дисертације. На основу одабраних референци Комисија закључује да кандидат показује добро познавање области и предмета истраживања дисертације.

У поглављу **Прилози** кандидаткиња даје допунске материјале који ближе одређују наводе из основног текста. Комисија оцењује да Прилози садрже корисне допунске информације које доприносе бољем разумевању навода докторске дисертације, те представљају значајан допринос целини рада.

VI СПИСАК НАУЧНИХ И СТРУЧНИХ РАДОВА КОЈИ СУ ОБЈАВЉЕНИ ИЛИ ПРИХВАЋЕНИ ЗА ОБЈАВЉИВАЊЕ НА ОСНОВУРЕЗУЛТАТА 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 складу са *Правилима докторских студија Универзитета у Новом Саду* који је повезан са садржајем докторске дисертације. У случају радова прихваћених за објављивање, таксативно навести називе радова, где и када ће бити објављени и приложити потврду уредника часописа о томе.

Ivelja I, Vukčević J, Stanić B, Kojić D, Pogrmić-Majkić K, Andrić N, Marković Filipović J. (2025) Female rat liver after sub-acute dibutyl phthalate treatment: Histological, stereological, biochemical, and global gene expression study. Toxicology and Applied Pharmacology, 495:117182. **(M21)**

Ivelja I, Karan J, Kojic D, Andric N, Markovic Filipović J. (2023) Effect of subacute dibutyl phthalate treatment on the oxidative stress biomarkers in rat liver. 3rd DIFENEW INTERNATIONAL STUDENT CONFERENCE DISC2023, 39. **(M34)**

Ivelja I, Karan J, Andrić N, Markovic Filipović, J. (2023) Effect of subacute dibutyl phthalate treatment on the transcription of cytochrome P450 7A1 in rat liver. 3rd DIFENEW INTERNATIONAL STUDENT CONFERENCE DISC2023, 40. **(M34)**

Ivelja I, Karan J, Andrić N, Marković Filipović J. (2022) Effect of dibutyl phthalate treatment on inducible nitric oxide synthase expression in rat liver. In: DISC2022 – 2nd DIFENEW International Student Conference. Fakultet tehničkih nauka, Novi Sad. p. 18. **(M34)**

Ivelja I, Karan J, Andrić N, Marković Filipović J. (2022) Effect of dibutyl phthalate treatment on blood glucose and cholesterol level in female rats. In: DISC2022 – 2nd DIFENEW International Student Conference. Fakultet tehničkih nauka, Novi Sad. p. 19. **(M34)**

Karan J, **Ivelja I**, Andrić N, Marković Filipović J. (2022)Effect of Subacute Dibutyl Phthalate Treatment on the Levels of Potassium and Sodium in Female Rats. In: DISC2022 – 2nd DIFENEW International Student Conference. Fakultet tehničkih nauka, Novi Sad. p21. **(M34)**

Ivelja I, Karan J, Andrić N, Marković Filipović J. (2021) Effect of subacute dibutyl phthalate treatment on liver enzymes in female *Wistar* rats. In: The International BioScience Conference and the 8th International PSU – UNS Bioscience Conference. Prirodno-matematički fakultet, Novi Sad. p. 153. **(M34)**

Ivelja I, Karan J, Kojić D, Andrić N, Marković Filipović J. (2023) Effect of subacute dibutyl phthalate treatment on the activity and expression of antioxidant enzymes in rat liver. In: The 29th International Symposium on Analytical and Environmental Problems. Szeged, Hungary, p. 159. **(M64)**

Ivelja I, Karan J, Andrić N, Marković Filipović J. (2023) Effects of subacute dibutyl phthalate exposure on UDP-glucuronosyltransferase 1A9 expression in rat liver. In: The 29th International Symposium on Analytical and Environmental Problems. Szeged, Hungary, p. 158. **(M64)**

Ivelja I, Karan J, Andrić N, Marković Filipović J. (2022). Stereološka analiza hepatocita nakon tretmana dibutil ftalatom. Knjiga sažetaka, Treći Kongres Biologa Srbije 2022. Zlatibor, Srbija. Str. 363. **(M64)**

Ivelja I, Karan J, Andrić N, Marković Filipović J. (2022) Effects of subchronic dibutyl phthalate treatment on liver enzymes in female *Wistar* rats. In: The 28th International Symposium on Analytical and Environmental Problems. Szeged, Hungary. p. 176. **(M64)**

Marković Filipović J, Karan J, **Ivelja I**, Andrić N. (2022) Efekat subakutnog tretmana dibutil ftalatom na hematološke parameter kod ženki pacova vrste Wistar. Knjiga sažetaka, Treći Kongres Biologa Srbije 2022. Zlatibor, Srbija. Str. 366. **(M64)**

VII ЗАКЉУЧЦИ ОДНОСНО РЕЗУЛТАТИ ИСТРАЖИВАЊА:

На основу резултата добијених након **субакутног** третмана DBP изведени су следећи закључци:

- Хематолошко-биохемијским анализама уочени су: повишен број лимфоцита, смањен број неутрофила, повишен ниво глукозе у крви, смањена запремина еритроцита, повећана концентрација хемоглобина у еритроцитима, смањена концентрација гвожђа и повећана концентрација калијума код животиња третираних DBP у односу на контролну групу.
- Хистолошке методе показале су повећану волуменску густину хепатоцита, једара и цитоплазме хепатоцита, као и истовремено смањену волуменску густину синусоидних капилара и смањење депоа гликогена код животиња третираних DBP у односу на контролну групу. Третман DBP није довео до развоја фиброзе нити до поремећаја у акумулацији гвожђа.
- Имунохистохемијском методом утврђен је повећан број iNOS-позитивних Купферових ћелија и смањен проценат високопозитивних UGT1A9-позитивних ћелија код животиња третираних DBP у односу на контролу.
- Анализом оксидативног стреса и редокс статуса у хепатоцитима утврђено је смањење активности SOD, повећање активности CAT и GST, као и смањење концентрације редукованог глутатиона код животиња третираних DBP у односу на контролну групу.
- Секвенцирањем РНК уочен је повећан број диференцијално експримираних гена, посебно оних са повећаном експресијом уз обогаћене биолошке процесе који указује на адаптивни одговор јетре на присуство ксенобиотика код животиња третираних DBP у односу на контролу.

На основу резултата добијених након **субхроничног** третмана DBP изведени су следећи закључци:

- Хематолошко-биохемијским анализама уочени су: повишен ниво глукозе у крви, повећан ниво креатинина, снижен хематокрит и смањен број леукоцита код животиња третираних DBP у односу на контролну групу.
- Хистолошке методе показале су повећану волуменску густину хепатоцита и њихове цитоплазме, и смањену волуменску густану синусоида код животиња третираних DBP у односу на контролну групу. Третман DBP није довео до промена количине гликогена, нити до развоја фиброзе или поремећаја у акумулацији гвожђа.
- Имунохистохемијском методом утврђен је смањен број UGT1A9-позитивних ћелија код животиња третираних DBP у односу на контролу.
- Анализом оксидативног стреса и редокс статуса у хепатоцитима забележено је смањење активност CAT и GST код животиња третираних DBP у односу на контролну групу.
- Секвенцирањем РНК уочен је повећан број диференцијално експримираних гена, посебно оних са смањеном експресијом уз обогаћене биолошке процесе који указују на токсични одговор јетре код животиња третираних DBP у односу на контролу.

Резултати добијени у тези указују на то да су ефекти DBP на јетру зависни од дозе и времена излагања, уз прелаз од адаптивних ка токсичним механизмима деловања. Комисија сматра да закључци у потпуности одговарају постављеним циљевима дисертације.

VIII ОЦЕНА НАЧИНА ПРИКАЗА И ТУМАЧЕЊА РЕЗУЛТАТА ИСТРАЖИВАЊА:

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

Након прегледа докторске дисертације, Комисија закључује да је рад прегледно изложен, језички уједначен и логички организован. Добијени резултати су свеобухватни, јасно представљени и статистички и научно обрађени. У оквиру Дискусије, кандидаткиња је показала способност критичког сагледавања налаза, повезујући их са постојећим сазнањима из релевантне литературе.

Комисија истиче начин на који су резултати приказани и интерпретирани и потврђује да је дисертација у потпуности усклађена са предметом и постављеним циљевима 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. Навести нумеричке податке о резултатима провере оригиналности рада и дати текстуално образложење.

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

Комисија сматра да је дисертација написана у складу са образложењем наведеним у пријави теме.

2. Да ли дисертација садржи све битне елементе?

Комисија сматра да дисертација садржи све битне елементе оригиналног научно-истраживачког рада на основу којих се истраживање може поновити, као и све елементе утврђене Правилником о докторским студијама Универзитета у Новом Саду. На основу приложеног рукописа, може се закључити да постоји оригиналност и допринос резултата, као и самосталност кандидата у научном раду.

3. По чему је дисертација оригиналан допринос науци?

Иако је DBP широко испитиван као ендокрини ометач, досадашња *in vivo* истраживања су у великој мери била усмерена на мужјаке пацова, са фокусом на репродуктивни систем. Ова дисертација представља свеобухватну и систематичну анализу ефеката DBP на јетру женки пацова, обухватајући субакутни и субхронични третман. Истраживање интегрише детаљну анализу хистолошких, биохемијских и молекуларних параметара, чиме је постигнут мултидисциплинарни увид у механизме токсичности ове супстанце. Упоредни приказ субакутног и субхроничног третмана омогућава прецизније праћење прогресије оштећења и адаптивних механизама јетре, што представља значајан податак за процену ризика код људи. Посебно значајан допринос ове дисертације представља анализа глобалне експресије гена. Овај приступ омогућио је сагледавање транскриптомских промена у јетри женки пацова након излагања DBP, што превазилази домет класичних биохемијских и хистолошких анализа.

Из наведеног Комисија закључује да је у дисертацији остварен научни допринос у области њеног истраживања.

4. Који су недостаци дисертације и какав је њихов утицај на резултат истраживања?

Комисија није утврдила недостатке који могу утицати на резултат истраживања

5. Образложење резултата провере оригиналности рада (нумерички и наративно):

Провера оригиналности докторске дисертације извршена је коришћењем софтвера iThenticate

(https://www.ithenticate.com/), при чему је утврђен укупан проценат преклапања од 7%. Највеће појединачно преклапање износило је 1% и односило се на рад из докторске дисертације кандидаткиње, односно на рад чије је издавање предвиђено програмом докторских студија. Преостала преклапања су минимална (мања од 1% по појединачном извору) и потичу углавном од уобичајених научних израза, стандардних језичких конструкција у области биологије и сродних наука, као и пуних назива скраћеница. Према академским стандардима, радови са укупним процентом преклапања мањим од 10% сматрају се оригиналним. С обзиром на утврђених 7% без значајних појединачних извора, закључује се да дисертација представља оригинално научно дело.
X ПРЕДЛОГ:
На основу наведеног, комисија предлаже:
а) да се докторска дисертација прихвати, а кандидату одобри одбрана; б) да се докторска дисертација врати кандидату на дораду (да се допуни односно измени); в) да се докторска дисертација одбије.

Место и датум: 30. 4. 2026. Нови Сад,

1. др Небојша Андрић, редовни професор
_____, председник

2. др Данијела Којић, редовни професор
_____, члан

3. Др Бојана Андрејић Вишњић, ванредни професор
_____, члан

4. др Јелена Марковић Филиповић, редовни професор
_____, члан (ментор)

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 и да исти потпише.