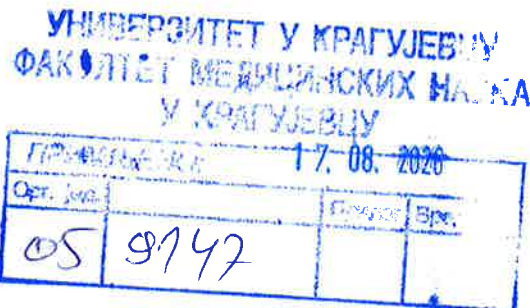




**НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ
ФАКУЛТЕТА МЕДИЦИНСКИХ НАУКА У КРАГУЈЕВЦУ**

и

**ВЕЋУ ЗА МЕДИЦИНСКЕ НАУКЕ
УНИВЕРЗИТЕТА У КРАГУЈЕВЦУ**

На седници Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу одржаној 13.7.2026. године (број одлуке: IV-03-412/16) одређени смо за чланове Комисије за оцену и одбрану докторске дисертације под насловом: „**Антиинфламацијски и хепатопротективни ефекат лиофилизоване козје сурутке у експерименталном моделу акутног хепатитиса**”, кандидата **Наталије Соловјове**, студента докторских академских студија Факултета медицинских наука, за коју је именован ментор **Јелена Миловановић, ванредни професор**.

На основу података којима располажемо достављамо следећи:

**ИЗВЕШТАЈ
О ОЦЕНИ УРАЂЕНЕ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ**

1. Подаци о докторској дисертацији
1.1. Наслов докторске дисертације:
Антиинфламацијски и хепатопротективни ефекат лиофилизоване козје сурутке у експерименталном моделу акутног хепатитиса
1.2. Опис докторске дисертације (навести кратак садржај са назнаком броја страница, поглавља, слика, шема, графикона, једначина и референци) (до 500 карактера):
Докторска дисертација кандидата Наталије Соловјове је оригинална научна студија у оквиру које је испитиван антиинфламацијски и хепатопротективни ефекат лиофилизоване козје сурутке у моделу експерименталног акутног хепатитиса. Дисертација је написана на 80 страница и садржи 8 поглавља: Увод, Циљеви и хипотезе студије, Материјал и методе, Резултати, Дискусија, Закључак, Скраћенице, Литература. Докторска дисертација садржи 12 графикона, 2 табеле, 6 слика, 3 схеме. У поглављу Литература наведено је 318 библиографских података.
1.3. Опис предмета истраживања (до 500 карактера):
Предмет истраживања ове докторске дисертације обухвата испитивање антиинфламацијских и хепатопротективних ефеката лиофилизоване козје сурутке (LGW) у експерименталном моделу акутног хепатитиса индукованог конканавалином А код мишева сојева BALB/с и C57BL/6. Анализиран је утицај LGW-а на степен акутног оштећења јетре, на продукцију про- и антиинфламацијских цитокина, активациони статус Т лимфоцита, као и на модулацију

фенотипа дендритских и регулаторних Т ћелија у јетри током акутне упале.

1.4.Анализа испуњености полазних хипотеза:

Дефинисане полазне хипотезе су адекватно конципиране и непосредно произилазе из предмета и циљева истраживања.

- Хипотеза о хепатопротективном ефекту LGW-а: хипотеза да превентивна орална суплементација лиофилизованом козјом сурутком ублажава ConA-индуковано оштећење јетре, потврђена је резултатима који показују статистички значајно смањење вредности трансаминаза (AST и ALT) у серуму и очување хистолошке структуре паренхима.
- Хипотеза о генотипској независности заштитног ефекта LGW-а: потврђена је хипотеза да је хепатопротективни ефекат LGW-а независан од генотипске основе домаћина, јер је ефикасност третмана верификована код оба коришћена соја мишева (BALB/с и C57BL/6).
- Хипотеза о цитокинској модулацији као механизму заштите: потврђена је хипотеза да је механизам заштите посредован супресијом проинфламацијске T1/T17 осовине (значајна редукција експресије IFN- γ , TNF- α и IL-17) уз симултано повећану продукцију антиинфламацијског IL-10 у ткиву јетре.
- Хипотеза о стимулацији регулаторних Т ћелија у инфламацијском миљеу јетре: потврђена је хипотеза да LGW индукује експанзију регулаторних Т ћелија (FoxP3+) унутар инфламацијског инфилтрата јетре.
- Хипотеза о модулацији дендритских ћелија ка толерогеном фенотипу: потврђена је хипотеза да LGW подстиче формирање толерогеног фенотипа дендритских ћелија (CD206+ и IL-10+), што омогућава успостављање локалне имунске толеранције.

1.5.Анализа примењених метода истраживања:

Методолошки приступ примењен у овој докторској дисертацији је адекватан и у потпуности усклађен са постављеним циљевима истраживања. Сва истраживања су спроведена у складу са етичким принципима и стандардима за рад са лабораторијским животињама, уз претходно одобрење надлежног Етичког комитета. Истраживање је спроведено применом комбинације *in vivo* и *ex vivo* метода, што је омогућило карактеризацију хепатопротективног и имуномодулаторног деловања лиофилизоване козје сурутке у моделу ConA-индукованог акутног хепатитиса. За индуковање акутног хепатитиса коришћени су BALB/с и C57BL/6 мишеви. Леофилизована козја сурутка је примењивана превентивно, *per os*. Интегритет јетре процењен је квантификацијом трансаминаза (AST, ALT) у серуму и семиквантитативним оцењивањем степена некрозе и инфламације на хистолошким препаратима (H&E бојење). Концентрације цитокина (TNF- α , IFN- γ , IL-17, IL-10) у ткиву јетре квантификоване су ELISA методом. Фенотип имунских ћелија (субпопулације Т лимфоцита и дендритских ћелија) анализиран је проточном цитометријом, чиме су обухваћени површински маркери и интрацелуларна експресија цитокина и транскрипционих фактора. Подаци су анализирани адекватним параметарским или непараметарским тестовима у SPSS програму.

Комисија констатује да су примењене методе научно утемељене, међусобно комплементарне и адекватне за поуздано извођење закључака о ефектима истраживаног препарата.

1.6.Анализа испуњености циља истраживања:

Основни циљ истраживања, испитивање антиинфламацијског и хепатопротективног ефекта лиофилизоване козје сурутке у моделу акутног хепатитиса индукованог конканавалином А, у потпуности је остварен. Сви постављени задаци реализовани су на методолошки доследан начин који омогућава доношење поузданих научних закључака. Потврђено је да LGW превентивни третман значајно ублажава оштећење паренхима јетре, што је показано мањим вредностима серумских трансаминаза (AST, ALT) и очувањем хистолошким грађом ткива у односу на контролну групу. Реализацијом задатака који се односе на испитивање продукције цитокина у јетри, доказано је да LGW модулише цитокински профил (супресија IFN- γ , TNF- α ,

IL-17 и повећање IL-10), чиме се смањује интензитет инфламације у ткиву јетре. Испуњени су циљеви који се односе на анализу имунских ћелија. Утврђено је да LGW подстиче експанзију регулаторних Т ћелија (FoxP3+) и усмерава диференцијацију дендритских ћелија ка толерогеном фенотипу (CD206+), што је кључно за успостављање локалне имунске толеранције у условима експерименталног оштећења.

Комисија оцењује да су сви постављени циљеви и појединачни задаци успешно реализовани.

1.7.Анализа добијених резултата истраживања и списак објављених научних радова кандидата из докторске дисертације (аутори, наслов рада, назив часописа, волумен, година објављивања, странице од-до, DOI број¹, категорија):

Добијени резултати истраживања су јасно структурирани, логички повезани и у потпуности у складу са постављеним циљевима и хипотезама. Биохемијска анализа је потврдила да петодневни претретман лиофилизованом козјом сурутком статистички значајно смањује вредности трансминаза у серуму мишева којима је индукован ConA хепатитис, што указује на очување функционалног интегритета хепатоцита. Ови налази су потврђени хистолошком анализом, која показује значајно мању површину некротичних поља и очувану микроархитектуру паренхима јетре у односу на контролну групу.

Анализа цитокиноског профила у хомогенатима ткива јетре (ELISA) показала је да LGW модулише инфламацијски одговор редукацијом концентрација проинфламацијских цитокина (IFN- γ , TNF- α , IL-17), уз истовремену стимулацију продукције IL-10. Резултати проточне цитометрије пружили су додатни увид у ћелијске механизме ове заштите. Анализом фенотипа Т лимфоцита утврђено је да превентивни третман лиофилизованом козјом сурутком мења њихов активациони статус и функционалну диференцијацију, супримирајући проценат тип1 и тип17 ћелија и стимулишући експанзију регулаторних Т ћелија (FoxP3+). Значајан је налаз да LGW подстиче диференцијацију дендритских ћелија ка толерогеном фенотипу (CD206+), који је карактерисан повишеном експресијом IL-10.

Резултати су публиковани у међународном научном часопису:

1. Solovjova N, Milovanovic M, Arsenijevic A, Volarevic V, Petrovic I, Grujic M, Nedeljkovic J, Arsenijevic D, Rosic V, Jovicic N, Milovanovic J. Anti-Inflammatory Effects of Goat Whey Protein in Concanavalin-A Induced Hepatitis. *Nutrients*. 2026;18(5):766. DOI: 10.3390/nu18050766. M21.

1.8.Оцена да је урађена докторска дисертација резултат оригиналног научног рада кандидата у одговарајућој научној области и анализа извештаја о провери докторске дисертације на плагијаризам (до 1000 карактера):

Докторска дисертација кандидата Наталије Соловјове представља резултат оригиналног научног рада у области медицинских наука. Свеобухватним прегледом литературе, спроведеним у релевантним међународним базама података (*PubMed/Medline*, *Scopus*, *Web of Science* и *Google Scholar*), уз примену кључних речи: "*lyophilized goat whey*", "*ConA-induced hepatitis*", "*immunomodulation*", "*tolerogenic dendritic cells*" и "*regulatory T cells*", потврђено је да истраживачки дизајн дисертације представља аутентичан научни допринос.

Увидом у Извештај о провери оригиналности докторске дисертације, констатован је низак проценат подударанја текстуалног садржаја. Идентификована преклапања су минималног обима, само 3 процента, и односе се искључиво на коришћење општеприхваћене медицинске и имунолошке терминологије, стандардних описа експерименталних метода и библиографских података.

¹ Уколико публикација нема DOI број уписати ISSN и ISBN

Кандидат је током израде дисертације доследно примењивала правила академског писања и поштовала етичке стандарде научноистраживачког рада. На основу наведеног, Комисија закључује да је докторска дисертација резултат самосталног истраживачког рада кандидата и да у потпуности испуњава критеријуме оригиналног научног дела.

1.9.Значај и допринос докторске дисертације са становишта актуелног стања у одређеној научној области:

Научни значај ове докторске дисертације огледа се у детаљном испитивању имуномодулаторног дејства лиофилизоване козје сурутке у контексту имунски посредованог оштећења јетре. Имајући у виду да инфламацијски хепатитиси представљају озбиљан клинички изазов, разумевање механизма којима природни нутритивни агенси могу побољшати имунску толеранцију има значајан потенцијал за даља истраживања у области хепатологије и имунонутриције. Истраживање не нуди само феноменолошки опис, већ механистички објашњава како LGW модулише цитокински профил (супресија Th1/Th17 осовине уз стимулацију IL-10) и мења фенотип имунских ћелија. Утврђивање улоге LGW у диференцијацији толерогених дендритских ћелија (CD206+) и експанзији регулаторних Т ћелија (FoxP3+) представља оригиналан допринос разумевању како се инфламацијски процес у јетри може преусмерити ка резолуцији и толеранцији.

Дисертација отвара могућност за будуће транслационе студије у којима би се испитивала улога специфичних биоактивних протеина козје сурутке као адјувантне терапијске потпоре у третману инфламацијских болести јетре.

Закључно, дисертација Наталије Соловјове пружа научно утемељен доказ о ефектима лиофилизоване козје сурутке на очување хистолошке грађе и ћелијске хомеостазе јетре.

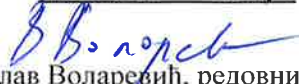
1.10.Оцена испуњености услова за одбрану докторске дисертације у складу са студијским програмом, општим актом факултета и општим актом Универзитета (до 1000 карактера):

Докторска дисертација је израђена у складу са пријављеном и одобреном темом, као и предвиђеним планом истраживања. Комисија констатује да су испуњени сви услови за одбрану докторске дисертације кандидата Наталије Соловјове у складу са студијским програмом Докторских академских студија, као и општим актима Факултета медицинских наука и Универзитета у Крагујевцу.

2. ЗАКЉУЧАК

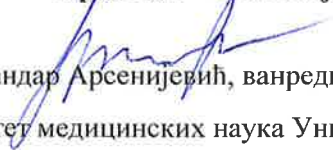
На основу анализе докторске дисертације и приложене документације Комисија за оцену и одбрану докторске дисертације под насловом **„Антиинфламацијски и хепатопротективни ефекат лиофилизоване козје сурутке у експерименталном моделу акутног хепатитиса”**, кандидата **Наталије Соловјове**, предлаже надлежним стручним органима да се докторска дисертација прихвати и да се одобри њена одбрана.

Чланови комисије:



Владислав Воларевић, редовни професор
Медицински факултет Универзитета у Нишу
Медицинске науке/Имунологија

Председник комисије



Александар Арсенијевић, ванредни професор
Факултет медицинских наука Универзитета у
Крагујевцу

Медицинске науке/Онкологија

Члан комисије



Весна Росић, доцент

Факултет медицинских наука Универзитета у
Крагујевцу

Медицинске науке/Хистологија и ембриологија

Члан комисије