

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА
НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА
У КРАГУЈЕВЦУ

ГРЕГАРИЈАНСКИ		51. 03. 2022	
Својим	Број	ОБЛАСТ	
05	3686		

**1. ОДЛУКА ВЕЋА ЗА МЕДИЦИНСКЕ НАУКЕ УНИВЕРЗИТЕТА У
КРАГУЈЕВЦУ О ФОРМИРАЊУ КОМИСИЈЕ ЗА ОЦЕНУ И ОДБРАНУ
ЗАВРШЕНЕ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ**

На седници Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу, одржаној 04.02.2022. године, одлуком број IV-03-57/16 године, формирана је комисија за оцену и одбрану завршене докторске дисертације кандидата Томислава Николића, под називом: „Ефекти акутног оштећења бубрега нефротоксичним агенсима на функцију миокарда пацова“ у следећем саставу:

1. Проф. др Владимир Живковић, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Физиологија*, председник;
2. Доц. др Милош Николић, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Фармацеутска хемија*, члан;
3. Доц. др Јасна Трбојевић Станковић, доцент Медицинског факултета Универзитета у Београду за ужу научну област *Интерна медицина*, члан

Комисија је прегледала и проучила докторску дисертацију Томислава Николића и подноси Наставно-научном већу Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу следећи:

ИЗВЕШТАЈ

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

Докторска дисертација кандидата Томислава Николића под насловом „Ефекти акутног оштећења бубрега нефротоксичним агенсима на функцију миокарда пацова“ урађена под коменторством проф. др Дејана Петровића, редовног професора Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Интерна медицина, представља оригиналну студију која се бави испитивањем утицаја акутног оштећења бубрега изазваног нефротоксичним агенсима - гентамицином, диклофеном и фолном киселином на функцију изолованог срца пацова.

Основни циљ овог истраживања био је утврђивање ефеката акутног оштећења бубрега изазваног гентамицином, диклофенак натријумом и фолном киселином на кардиодинамске параметре миокарда и инфламацијско-оксидациони статус пацова.

Аутно оштећење бубрега (АОБ) изазвано нефротоксичним агенсима или нефротоксично оштећење бубрега чини 10 % реналног акутног оштећења бубрега. Међу агенсима који испољавају нефротоксично дејство су и многобројни лекови који се користе у свакодневној клиничкој пракси као на пример гентамицин, цисплатина, нестероидни антиинфламаторни лекови, радио контрастна средства, фолна киселина и многи други. Гентамицин је аминокликозидни антибиотик који се користи у лечењу инфекција изазваних грам негативним бактеријама. Нефротоксичност гентамицина се огледа у тубулској некрози која је углавном стационарна у проксималним тубулима. Нестероидни антиинфламаторни лекови изазивају две различите форме акутног оштећења бубрега. Прва је хемодинамска исхемијска нефропатија док је друга у виду акутног интерстицијалног нефритиса. Акутно бубрежно оштећење настало применом фолне киселине удружено је са рапидном појавом кристала фолне киселине унутар тубула са каснијом појавом тубулске некрозе а затим и епителијалне регенерације и ожиљавања реналног кортекса.

Досадашњи експериментални подаци о утицају акутног оштећења бубрега изазваног потенцијално нефротоксичним агенсима на функцију миокарда и редокс потенцијал су оскудни са неусаглашеним подацима. Упркос изазовима и извесним ограничењима, анимални модели акутног оштећења бубрега показују да АОБ није само изолован догађај већ и да резултира дисфункцијом удаљених органа као што је срце путем индукције инфламацијско-оксидационог стреса.

На основу резултата овог истраживања закључује се да АОБ изазвано примењеним нефротоксичним агенсима услед повећане продукције про-инфламацијских цитокина и реактивних кисеоничних врста изазива морфолошко и функционално оштећење кардиомиоцита које се манифестује кроз поремећај како систолне тако и дијастолне функције изолованог срца пацова.

2.2. Оцена да је урађена докторска дисертација резултат оригиналног научног рада кандидата у одговарајућој научној области

Прегледом литературе прикупљене претраживањем биомедицинских база података „SCIndex“, „Scopus“, „PubMed“, „Medline“ и „KoBSON“, помоћу следећих кључних речи: „acute kidney injury“, „oxidative stres“, „inflammation“, „heart“ и „rats“ нису пронађене студије аналогног дизајна и методолошког приступа. На основу тога, Комисија констатује да докторска дисертација кандидата Томислава Николића под називом: „Ефекти акутног оштећења бубрега нефротоксичним агенсима на функцију миокарда пацова“ представља резултат оригиналног научног рада.

2.3. Преглед остварених резултата рада кандидата у одређеној научној области

А. Кратка биографија кандидата

Томислав Николић рођен је 03.04.1980. у Крагујевцу. Средњу медицинску школу похађао је у Крагујевцу, након чега је уписао основне студије медицине на Медицинском факултету, Универзитета у Крагујевцу 1999. године. Након завршених студија и обављеног приправничког стажа своју лекарску праксу започиње 2009. као клинички лекар - волонтер у Интернистичком делу Центра за ургентну медицину КЦ Крагујевац све до 2013. године. Студент је завршне године Докторских академских студија на Факултету Медицинских наука у Крагујевцу, ужа научна област интерна медицина – кардиологија. Од октобра 2011. године запослен је на Факултету медицинских наука у Крагујевцу као сарадник у настави на катедри за Интерну медицину. Од августа месеца 2020. године изабран је у звање асистента. Звање специјалисте интерне медицине стекао је на Факултету медицинских наука у Крагујевцу 2018. године. Стални радни однос у Центру за нефрологију и дијализу Универзитетског Клиничког Центра Крагујевац засновао је 2013. године. Тренутно се налази на ужој специјализацији из области нефрологије на Факултету медицинских наука у Крагујевцу. Члан је српског лекарског друштва као и Удружења нефролога Србије.

Б. Списак објављених радова (прописани минимални услов за одбрану докторске дисертације)

1. **Nikolic T**, Petrovic D, Matic S, Turnic TN, Jeremic J, Radonjic K, Srejovic I, Zivkovic V, Bolevich S, Bolevich S, Jakovljevic V. The influence of folic acid-induced acute kidney injury on cardiac function and redox status in rats. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* 2020; 393 (1): 99-109. **M23**
2. **Nikolic T**, Radovanovic M, Sreckovic M, Markovic M, Petrovic D. Cardiorenal syndrome type 1: definition, etiopathogenesis, diagnostics and treatment. *Ser J Exp Clin Res.* 2018;19(1):73-80. **M51**
3. Antic S, Draginic N, Jovanovic M, **Nikolic T**, Jeremic N, Živkovic V, Srejovic I, Petrovic D, Jakovljevic V. Relation between oxidative stress and carotid artery atherosclerosis in hemodialysis patients. *Ser J Exp Clin Res.* 2019; doi: 10.2478/sjecr-2019-0052. **M51**

2.4. Оцена о испуњености обима и квалитета у односу на пријављену тему

Сprovedено истраживање је усклађено са пријављеном темом докторске дисертације. Наслов докторске дисертације и урађеног истраживања су у сагласности. Одобрени циљеви истраживања и постављени циљеви у раду су остали исти. Примењена методологија истраживања је идентична са одобреном у пријави тезе.

Докторска дисертација Томислава Николића написана је на 9 страна, има 6 табела, 21 графикон, 4 слике и садржи следећа поглавља: Увод, Циљеви и хипотезе истраживања, Материјал и методе, Резултати, Дискусија, Закључак и Литература. У поглављу Литература адекватно је цитирано 120 библиографских јединица из домаћих и страних научних публикација.

У уводном делу кандидат је цитирајући релевантну литературу на јасан и прецизан начин, објаснио досадашња сазнања о утицају акутног оштећења бубрега изазваног потенцијално нефротоксичним агенсима на функцију миокарда и инфламацијско-оксидациони статус као и оправданост извођења анималног модела болести.

Циљеви истраживања и хипотеза студије се поклапају са онима одобреним приликом пријаве тезе. Циљеви истраживања били су испитивање ефеката акутног оштећења бубрега изазваног гентамицином, диклофенак натријумом и фолном

киселином на кардиодинамске параметре миокарда и инфламацијско-оксидациони статус пацова.

Кандидат је детаљно описао методологију извођења истраживања, а материјал и методе рада су јасно и прецизно написани и у складу су са подацима изнетим у пријави тезе. Истраживање представља експерименталну студију на материјалу анималног порекла *in vivo* и *ex vivo*. Студија је обухватила 100 пацова *Wistar albino* соја мушког пола старости 6 недеља, просечне телесне масе око 200 грама. Пацови су били сврстани у три експерименталне групе од којих је свака третирана различитим нефротоксичним агенсом: диклофеном, гентамицином и фолном киселином. Осим тога, постојала је и контролна група која је третирана физиолошким раствором. Након експерименталног третмана и жртвовања спроведена су испитивања на изолованом срцу методом по *Langendorff*-у праћењем параметара срчане функције: $dp/dt \max$, $dp/dt \min$, SLVP, DLVP, HR и CF, док су спектрофотометријским методама у ефлуенту и плазми одређивани параметри оксидационог стреса (TBARS, NO_2^- , O_2^- , H_2O_2) а у лизату еритроцита параметри антиоксидационе заштите (CAT, SOD, GSH). *ELISA* методом у плазми мерени су биомаркери инфламације (TNF- α , IL-1 и IL-6).

Резултати истраживања су систематично приказани табелама (укупно 6) и графиконима (укупно 21). Резултати истраживања су показали да акутно оштећење бубрега утиче на кардијалну хемодинамику, системска и кардијална оксидацијска својства као и на системску инфламацију пацова.

У дискусији кандидат је цитирајући релевантну литературу коментарисао значај спроведеног анималног модела акутног оштећења бубрега примењеним нефротоксичним агенсима како са аспекта будућих клиничких истраживања из ове области тако и у погледу расветљавања ефеката акутног оштећења бубрега на функцију срца и важну улогу инфламацијско-оксидационе статуса у поменутиим ефектима.

На основу претходно изнетих чињеница, Комисија сматра да завршена докторска дисертација кандидата Томислава Николића под називом „Ефекти акутног оштећења бубрега нефротоксичним агенсима на функцију миокарда пацова“, по обиму и квалитету израде у потпуности одговара пријављеној теми дисертације.

2.5. Научни резултати докторске дисертације

1. Диклофен, гентамицин и фолна киселина доводе до АОБ својим специфичним механизмима поред којих су укључени инфламација и оксидациони стрес.
2. АОБ изазвано диклофеном и гентамицином утиче на морфолошко и функционално оштећење кардиомиоцита које се манифестује кроз поремећај како систолне тако и дијастолне функције срца.
3. АОБ изазвано фолном киселином утиче на морфолошко и функционално оштећење кардиомиоцита које се манифестује кроз смањење дијастолне функције, коронарног протока и срчане фреквенце.
4. АОБ изазвано диклофеном, гентамицином и фолном киселином утиче на смањење контрактилне и релаксантне способности миокарда.
5. АОБ изазвано диклофеном, гентамицином и фолном киселином изазива активацију параметара системског оксидацијског стреса и то O_2^- и H_2O_2 док фолна киселина поред наведених изазива и повећање продукције NO_2^- .
6. АОБ изазвано диклофеном, гентамицином и фолном киселином изазива активацију параметара системског оксидационог стреса у ефлуенту изолованог срца пацова.
7. АОБ изазвано диклофеном и гентамицином доводи до снижења концентрације антиоксидационих молекула.
8. АОБ изазвано диклофеном и гентамицином изазива повећану производњу параметера системске инфламације: $TNF-\alpha$, $IL-1$ и $IL-6$.
9. Фолна киселина поред свог нефротоксичног ефекта показује снажна антиинфламаторна и антиоксидациона својства.
10. Ово истраживање представља и експерименталну потврду кардио-реналног синдрома типа 3 у коме акутна кардијална дисфункција настаје као последица акутног оштећења бубрега.

2.6. Примењивост и корисност резултата у теорији и пракси

Резултати приказани у овој студији истичу значај кардио-реналног синдрома типа 3 који може да настане услед примене испитиваних нефротоксичних агенаса, што све заједно повећава морталитет пацијената са овим синдромом, нарочито у јединицама интензивног лечења.

2.7. Начин презентирања резултата научној јавности

Резултати ове докторске дисертације објављени су у међународним часопису категорије M22 .

1. **Nikolic T**, Petrovic D, Matic S, Turnic TN, Jeremic J, Radonjic K, Srejovic I, Zivkovic V, Bolevich S, Bolevich S, JakovljevicV. The influence of folic acid-induced acute kidney injury on cardiac function and redox status in rats. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol. 2020; 393 (1): 99-109. **M23**

ЗАКЉУЧАК

Комисија за оцену и одбрану завршене докторске дисертације кандидата Томислава Николића под насловом: „Ефекти акутног оштећења бубрега нефротоксичним агенсима на функцију миокарда пацова“, на основу свега наведеног, сматра да је истраживање адекватно и прецизно спроведено, као и да је засновано на савременим сазнањима и адекватно осмишљеној методологији.

Добијени резултати су прегледни, валидни и јасно и адекватно продискутовани. Комисија сматра да докторска дисертација кандидата Томислава Николића, урађена под менторством проф. др Дејана Петровића, представља оригинални научни допринос и од великог је научног и практичног значаја. Резултати докторске дисертације доприносе сагледавању значаја кардио-реналног синдрома типа 3 који може да настане услед примене испитиваних нефротоксичних агенаса.

Комисија са задовољством предлаже Наставно-научном већу Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу да докторска дисертација под називом: „Ефекти акутног оштећења бубрега нефротоксичним агенсима на функцију миокарда пацова“ кандидата Томислава Николића буде позитивно оцењена и одобрена за јавну одбрану.

ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ

Проф. др Владимир Живковић, ванредни професор Факултета медицинских наука
Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Физиологија*, председник



Доц. др Милош Николић, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у
Крагујевцу за ужу научну област *Фармацеутска хемија*, члан



Доц. др Јасна Трбојевић Станковић, доцент Медицинског факултета Универзитета у
Београду за ужу научну област *Интерна медицина*, члан



У Крагујевцу, марта 2022. године