

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА
НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ

ПРИМЉЕНО:		06.07.2022	
Ор. ред.	Бр.	Датум	Место
05	7858		

1. Одлука Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу

На седници Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу, одржаној 10.06.2022. године, одлуком број IV-03-359/29 формирана је Комисија за оцену и одбрану завршене докторске дисертације под називом „Повезаност оксидационог стреса и периапикалних лезија код хипертензивних пацова“ кандидата Анђеле Милојевић Шамановић, у следећем саставу:

1. **др Владимир Јаковљевић**, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Физиологија*, председник;
2. **др Марко Милосављевић**, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Стоматолошка протетика*, члан;
3. **др Милош М. Малиш**, ванредни професор Медицинског факултета Универзитета у Београду за ужу научну област *Анатомија*, члан.

Комисија је прегледала и проучила докторску дисертацију Анђеле Милојевић Шамановић и подноси Наставно-научном већу следећи

2. Извештај комисије о оцени научне заснованости теме докторске дисертације

2.1. Опис докторске дисертације

Докторска дисертација кандидата Анђеле Милојевић Шамановић под називом „Повезаност оксидационог стреса и периапикалних лезија код хипертензивних пацова“, урађена је под менторством проф. др Владимира Живковића, ванредног професора Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Физиологија, и доц. др Мирослава Васовића, доцента Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Протетика.

У уводном делу и теоретском разматрању, кандидат је на јасан и прецизан начин и цитирајући релевантну литературу изложила релевантне информације које се односе на класификацију, етиологију и патогенезу периапикалних лезија. Такође, кандидат је појаснила експериментални модел периапикалних лезија. Наведене су најзначајнији

подаци који се тичу дефиниције, етиологије и епидемиологије, дијагнозе и лечења хипертензије, као и суштински подаци о оксидационом стресу и антиоксидационој заштити, и међусобној повезаности периапикалних лезија, оксидационог стреса и хипертензије.

Циљеви и хипотезе истраживања јасно су изложени и дефинисани у складу са одобреним приликом пријаве тезе. Кандидат се у својој докторској дисертацији бавила испитивањем повезаности између оксидационог стреса, срчане функције и периапикалних лезија код пацова. Посебан фокус био је на спонтанохипертензивним и нормотензивним пацовима.

Материјал и методе рада су прецизно формулисани и подударaju се са одобреним приликом пријаве тезе. Истраживање је осмишљено као експериментална студија на животињама и анималном материјалу *ex vivo* и *in vivo*. За потребе студије коришћена су 48 пацова Wistar соја који су прибављени из виваријума Војномедицинске академије, старости 6 недеља, мушког пола, просечне телесне масе око 200 грама. Експерименталне периапикалне лезије индуковале су се излагањем пулпе зуба првих мандибуларних молара пацова деловању микроорганизама усне дупље. Хипертензија је потврђена код спонтанохипертензивних пацова (енг. *spontaneously hypertensive rats* - SHR) методом репне плетизмографије. Након 30-ог дана од индукције експерименталних периапикалних лезија, животиње су жртвоване цервикалном дислокацијом, где су том приликом скупљени узорци крви за биохемијске анализе (системски маркери оксидационог статуса) и испитивана је функција изолованог срца пацова методом ретроградне перфузије по Langendorff-у. Узорци ткива зуба са периодонталним лигаментом и алвеларном кости, узимани су са леве и десне стране хемимандибуле. Узорци ткива десне хемимандибуле користили су се за патохистолошку, хистоморфометријску и радиолошку анализу, док леве хемимандибуле за радиолошку анализу и анализу концентрације проинфламаторних цитокина (IL-1 α , IL-1 β , IL-6, IL-8, IL17 и TNF α).

Резултати истраживања су систематично приказани табелама (укупно 9), графиконима (укупно 23) и сликама (укупно 8). На основу изнетих резултата као кључни закључак намеће се постојање повезаности између периапикалних лезија и хипертензије на испитиваном моделу пацова. Такође, тежина хипертензије се доводи у везу са значајним увећањем димензија периапикалног подручја.

У поглављу „Дискусија“ детаљно су објашњени резултати истраживања, тако што је објашњена анализа периапикалног региона радиографским, патохистолошким и хистоморфометријским методама, објашњена процена добијених резултата проинфламаторних цитокина апикалног пародонтитиса, анализиран ефекат периапикалних лезија на параметре срчане функције и утицај периапикалних лезија на динамику срчаног и системског редокс статуса.

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

Клиничке студије које су се бавиле повезаношћу хипертензије и периапикалних лезија показале су да је преваленца периапикалних апсцеса значајно већа код хипертензивних пацијената, а посебно код пацијената са секундарном хипертензијом у поређењу са примарном хипертензијом. Такође су показали и да антихипертензивни лекови попут блокатора рецептора ангиотензина II могу значајно смањити преваленцу периапикалних апсцеса код пацијената са хипертензијом. Једна од врло интересантних и превентивно битних клиничких студија која се бавила испитивањем могуће повезаности између периапикалних лезија и преекламсије показала је значајну заступљеност периапикалних лезија код наведеног обољења и пружила доказе да је мајка са присуством периапикалних лезија снажан независни предиктор за појаву преекламсије. Стога из добијених резултата претпоставља се да се ризик од појаве преекламсије може смањити свеобухватним стоматолошким прегледима за откривање и лечење било ког извора упала усне дупље, укључујући и периапикалне лезије, пре трудноће

До сада је објављена само једна студија која је показала да присуство периапикалних лезија повећава параметре оксидационог стреса код дијабетичних пацова. Сем ове претходно наведене студије, до сада није било доступних истраживања у литератури повезујући утицај периапикалних лезија на оксидациони стрес системски у *in vivo* условима.

С обзиром да до сада није било студија које су објединиле испитивање повезаности између хипертензије, периапикалних лезија и оксидационог стреса, циљ овог истраживања је испитивање њихове међусобне повезаности.

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

Претрагом доступне литературе прикупљене детаљним и систематским претраживањем биомедицинских база података „*Medline*“ и „*KoBSON*“, уз коришћење одговарајућих кључних речи: „*periapical lesions*“, „*hypertension*“, „*cardiodynamics*“, „*oxidative stress*“ и „*inflammation*“ нису пронађене студије сличног дизајна и методолошког приступа. Сходно наведеном, Комисија констатује да докторска дисертација кандидата Анђеле Милојевић Шамановић под називом „**Повезаност оксидационог стреса и периапикалних лезија код хипертензивних**“ представља резултат оригиналног научног рада.

2.4. Преглед остварених резултата рада кандидата у одређеној научној области

А. Лични подаци

Др Анђела Милојевић Шамановић, рођена је 16.09.1986. године у Крагујевцу. Основну и средњу медицинску школу са домом ученика „Сестре Нинковић“, Крагујевац, смер зубни техничар завршила је са одличним успехом. Стоматолошки факултет, Универзитета у Београду уписала је 2005. године, а дипломирала 2011. године. Након

завршених студија, обавила је редовану стручну праксу на Војномедицинској академији у Београду и положила стручни испит у марту 2013. године пред комисијом Министарства здравља Републике Србије. Академске докторске студије, уписала је на Факултету медицинских наука Универзитета у Крагујевцу 2012/2013. Од 2014-2017. године запослена је била у Заводу за стоматологију, Крагујевац.

Од јула 2019. године запослена је у Заводу за стоматологију Факултета медицинских наука, Универзитета у Крагујевцу у звању доктора стоматологије и фацитатора, а од 2020. године у звању сарадника у настави за обављање послова у оквиру наставе за ужу научну област Стоматолошка протетика, на студијском програму Интегрисаних академских студија стоматологије. Од децембра 2019. године је на специјалистичким студијама из области Стоматолошка протетика, Факултета медицинских наука, Универзитета у Крагујевцу. Активно се бави научно-истраживачким радом и члан је Центра за претклиничка и функционална истраживања „ЦеПИ“, Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу. Члан је Стоматолошке коморе Србије.

Учесник је Јуниор пројеката под називом: „Анализа декубиталних промена оралне слузокоже код носиоца мобилних зубних надокнада - серија случајева“ и „Анализа фактора ризика за настанак увећања гингиве код пацијената на хроничној терапији амлодипином“ финансираног од стране Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу.

Кандидат је аутор више оригиналних научних радова и први аутор у једном раду објављеном у часопису индексираном на *SCI* листи. Резултати рада наведени под редним бројем 1 саставни су део докторске дисертације, чиме је кандидат испунио услов за одбрану докторске дисертације.

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

1. **Milojevic Samanovic A**, Jakovljevic V, Vasovic M, Mitrovic S, Rankovic M, Mihajlovic K, Bolevich S, Zivkovic V. Cardiac, biochemical, and histopathological analysis reveals impaired heart function in hypertensive rats with apical periodontitis. *Int Endod J.* 2021; 54(9):1581-96. **M21**
2. Rankovic M, Draginic N, Jeremic J, **Milojevic Samanovic A**, Stojkov S, Mitrovic S, Jeremic N, Radonjic T, Srejavic I, Bolevich S, Svistunov A, Jakovljevic V, Nikolic Turnic T. Protective role of Vitamin B1 in doxorubicin-induced cardiotoxicity in rats: Focus on hemodynamic, redox and apoptotic markers in heart. *Front Physiol.* 2021;12:690619. **M21**
3. **Milojević-Šamanović A**, Zdravković D, Veličković S, Jovanović M, Milosavljević M. Non-invasive approach in the treatment of temporomandibular joint osteoarthritis. *Srp Arh Celok Lek.* 2021;149(1-2):97-101. **M23**

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

Спроведено истраживање у потпуности је усклађено са пријављеном темом докторске дисертације. Циљеви истраживања и примењена методологија идентични су са одобреним у пријави тезе. Докторска дисертација кандидата Анђеле Милојевић Шамановић садржи следећа поглавља: Увод, Циљеви и хипотезе, Материјал и методе, Резултати, Дискусија, Закључци и Литература. Написана је на 137 страна и има 21 графикон, 16 табела и 16 слика. Поглавље Литература садржи 231 цитирану библиографску јединицу из иностраних и домаћих стручних публикација.

На основу претходно изнетих чињеница, Комисија сматра да завршена докторска дисертација кандидата Анђеле Милојевић Шамановић под називом „**Повезаност оксидационог стреса и периапикалних лезија код хипертензивних пацова**“, по обиму и квалитету израде у потпуности одговара пријављеној теми дисертације.

2.6. Научни резултати докторске дисертације

- Постоји повезаност између периапикалних лезија и хипертензије на испитиваном моделу пацова.
- У погледу радиографске анализе хипертензија се доводи у везу са значајним увећањем димензија периапикалног подручја.
- Са хистоморфометријског аспекта, у условима хипертензије је забележено изразито увећање периодонталног лигамента, ресорпције алвеоларне кости и апикалног цемента, као и интезитета и екстензивности запаљенског инфилтрата периапикалног региона.
- Број диферентованих остеокласта алвеоларне кости периапикалног региона није у позитивној корелацији са вишим вредностима артеријског крвног притиска.
- Број макрофага, неутрофила и лимфоцита инфламаторног инфилтрата периапикалног региона значајно је већи код хипертензивних животиња.
- Хипертензија се доводи у везу са значајним повећањем концентрације већине испитиваних проинфламаторних цитокина периапикалних лезија.
- Периапикалне лезије су повезане са поремећеном кардиодинамиком изолованих срца пацова као и патохистолошким променама у хипертензивним стањима.
- Периапикалне лезије су у корелацији са повећаним вредностима прооксидационих маркера посебно у хипертензивном стању како на системском тако и на срчаном нивоу.
- Утицај апикалног пародонтитиса се испољава у снижавању активности ензима антиоксидационе заштите, и тиме немогућности ефикасног неутралисања слободних радикала у хипертензивним условима.
- Садашњи резултати могу помоћи бољем разумевању повезаности периапикалних лезија и срчане функције у хипертензивним условима, подржавајући претпоставку да апикалне лезије могу негативно утицати на миокард и потенцијално пореметити хомеостазу оксидационог статуса у експерименталном моделу пацова.

- Добијени резултати могу подстаћи развој будућих студија како би се истражило који облик ендодонтске терапије може имати кардиопротективни ефекат, смањити системски и срчани оксидациони стрес, као и концентрацију проинфламаторних цитокина периапикалних лезија у хипертензивним условима.
- С обзиром на растућу епидемију кардиоваскуларних обољења и високе стопе хроничних периапикалних лезија, експериментални подаци ове студије могу бити одлична база за даља претклиничка и клиничка истраживања из ове области.

2.7. Примењивост и корисност резултата у теорији и пракси

Добијени резултати истраживања дају оригиналан допринос разумевању повезаности инфламационих процеса у усној дупљи и кардиоваскуларног система. Наиме, резултати овог истраживања показују да периапикалне лезије узрокују повећање артеријског крвног притиска, при чему је оксидациони стрес значајан патогенетски фактор. Овакви резултати би могли да укажу на следеће правце у истраживањима, имајући у виду да је већ показано да пацијенти за патолошким процесима у усној дупљи имају већи ризик за настајање кардиоваскуларних поремећаја.

2.8. Начин презентирања резултата научној јавности

Резултати ове студије публиковани су као оригинално истраживање у часопису индексираном на SCI листи (категорија M21).

1. **Milojevic Samanovic A, Jakovljevic V, Vasovic M, Mitrovic S, Rankovic M, Mihajlovic K, Bolevich S, Zivkovic V.** Cardiac, biochemical, and histopathological analysis reveals impaired heart function in hypertensive rats with apical periodontitis. *Int Endod J.* 2021; 54(9):1581-96. **M21**

ЗАКЉУЧАК

Комисија за оцену и одбрану завршене докторске дисертације кандидата Анђеле Милојевић Шамановић под називом „Повезаност оксидационог стреса и периапикалних лезија код хипертензивних пацова“, сматра да је истраживање у оквиру тезе базирано на актуелним сазнањима и валидној методологији и да је адекватно постављено и спроведено.

Комисија сматра да докторска дисертација кандидата Анђеле Милојевић Шамановић, урађена под менторством проф. др Владимира Живковића и доц. др Мирослава Васовића, представља оригинални научни допринос разумевању повезаности инфламационих процеса у усној дупљи, оксидационог стреса и кардиоваскуларног система.

Комисија са задовољством предлаже предлаже Наставно-научном већу Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу да докторска дисертација под називом „Повезаност оксидационог стреса и периапикалних лезија код хипертензивних пацова“, кандидата Анђеле Милојевић Шамановић буде позитивно оцењена и одобрена за јавну одбрану.

ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ:

др Владимир Јаковљевић, редовни професор Факултета медицинских наука
Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Физиологија, председник

др Марко Милосављевић, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у
Крагујевцу за ужу научну област Стоматолошка протетика, члан

др Милош М. Малиш, ванредни професор Медицинског факултета Универзитета у
Београду за ужу научну област Анатомија, члан

У Крагујевцу, 22.06.2022. године