

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА
НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА
У КРАГУЈЕВЦУ

ПРИМЛЈЕНО	08.11.2018
Бр. 01	13124/1
Одговорност	

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

На седници Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу, одржаној 06.06.2018. године, одлуком бр. IV-03-449/39 формирана је Комисија за оцену и одбрану завршене докторске дисертације под називом **„Функционалне, биохемијске и хистолошке промене у кардиоваскуларном систему пацова у условима акутне и субхроничне стимулације метионином”** кандидата Жарка Мићовића, у следећем саставу:

1. **проф. др Владимир Јаковљевић**, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Физиологија*, председник;
2. **доц. др Марина Томовић**, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Фармацеутска технологија*, члан;
3. **проф. др Милица Лабудовић-Боровић**, ванредни професор Медицинског факултета Универзитета у Београду за ужу научну област *Хистологија и ембриологија*, члан;

Комисија је прегледала и проучила докторску дисертацију кандидата Жарка Мићовића и подноси Наставно-научном већу следећи

ИЗВЕШТАЈ

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

Докторска дисертација кандидата Жарка Мићовића под називом „Функционалне, биохемијске и хистолошке промене у кардиоваскуларном систему пацова у условима акутне и субхроничне стимулације метионином”, урађена под менторством проф. др Драгана Ђурића, редовног професора Медицинског факултета Универзитета у Београду за ужу научну област Физиологија, представља оригиналну научну студију која се бави испитивањем променама које настају у кардиоваскуларном систему у условима акутног и субхроничног оптерећења метионином.

Метионин је есенцијална аминокиселина која се у организму сисара не ствара у довољној количини како би се омогућио физиолошки раст и развој, тако да се ова аминокиселина мора континуирано уносити исхраном. Након варења протеина метионин се апсорбује у танком цреву, при чему се у ткивима гастроинтестиналног тракта метаболише око 20% метионина. Остатак се крвотоком преноси до различитих делова организма, и појединачне ћелије га преузимају помоћу Na^+ -зависних и Na^+ -независних транспортера. Када уђе у ћелију, метионин се користи за синтезу протеина или се укључује у метаболички циклус, за чије одвијање је неопходно деловање већег броја кофактора, при чему витамини В комплекса имају кључну улогу.

Са друге стране, хомоцистеин (Hcy) је непротеинска аминокиселина која настаје током метаболизма метионина. Хиперхомоцистеинемија (HHcy), односно вредност Hcy изнад $15 \mu\text{mol/l}$ у плазми, представља потврђен фактор ризика за настајање коронарне, церебралне и периферне атеросклерозе. Токсичност Hcy се, пре свега, заснива на хомоцистеинилацији протеина и последичној модификацији њихове структуре и функције. Такође, показано је да N-хомоцистеинилиновани протеини могу да делују као неоантигени, фаворизујући имунски одговор који заузима централно место у патогенези атеросклерозе, атеротромбозе и последично, možданог удара и инфаркта миокарда.

Постоји ограничен број истраживања која се директно баве испитивањем функције и улоге AChE у функцији миокарда и васкуларног система. Познато је да миокард садржи AChE, и на основу истраживања на срцима експерименталних животиња показано је да је AChE дистрибуирана у преткоморама и у коморама. Значај истраживања под називом:

„Функционалне, биохемијске и хистолошке промене у кардиоваскуларном систему пацова у условима акутне и субхроничне стимулације метионином“ се огледа у испитивању међусобне повезаности хомоцистеина и ацетилхолинестеразе у патогенези кардиоваскуларних болести.

2.2. Оцена да је урађена докторска дисертација резултат оргиналног 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: „*acetylcholinesterase*“, „*antioxidant enzymes*“, „*methionine*“, „*isolated rat heart*“ и „*oxidative stress*“, нису пронађене студије сличног дизајна и методолошког приступа. Сходно наведеном, Комисија констатује да докторска дисертација кандидата Жарка Мићовића под називом „Функционалне, биохемијске и хистолошке промене у кардиоваскуларном систему пацова у условима акутне и субхроничне стимулације метионином“ представља резултат оригиналног научног рада.

2.3. Преглед остварених резултата рада кандидата у одређеној научној области

А. Лични подаци

Потпуковник Др Жарко Мићовић је рођен 1962. године у Беранама, Црна Гора, где је и завршио основну и средњу школу. Медицински факултет у Београду уписао је 1981/1982. године, а завршио јануара 1987. године. Специјализацију из опште медицине завршио је са одличним успехом 1997. године на Медицинском Факултету Универзитета у Београду. Од 1987. до 1998. радио је у Дому здравља Нова Варош. Од 02. августа 1998. године Указом Председника СРЈ прима се у професионалну војну службу у чину капетана прве класе и распоређује на место лекара у Одељењу хитне помоћи Војног центра хитне помоћи и кућног лечења ЦВМУ Београд. Унапређен је у чин мајора 2002. а у чин потпуковника 2006. године. Постављен је за управника Центра хитне помоћи 2005. Године. Учесник је мировних мисија у ДР Конгу 2004., 2006., и 2010. године, као и у мисији Европске уније у Сомалији 2014. године као начелник санитета мисије. Тренутно ради у Управи за војно здравство Министарства одбране, на месту руководиоца групе за лечење и уједно заменик начелника Управе за војно здравство.

Докторске академске студије уписао је школске 20013/14. године на Факултету медицинских наука Универзитета у Крагујевцу - област Експериментална и примењена физиологија са спортском медицином. Усмени докторски испит положио је у јулу 2013. са оценом 8. Ужа област интересовања му је спортска медицина. Учествовао је на већем броју научних и стручних скупова у земљи и иностранству. Ожењен је и отац је двоје деце.

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.

У истраживању под називом „The effects of acutely and subchronically applied dl-methionine on plasma oxidative stress markers and activity of acetylcholinesterase in rat cardiac tissue“ у коме је кандидат први аутор представљен је део резултата саме докторске дисертације. Циљ овог истраживања је била процена ефеката акутно и субхронично примењеног метионина на параметре оксидативног стреса у плазми пацова (ензими: каталаза-CAT, глутатион пероксидаза-GPx, супероксид дисмутаза-SOD и индекс липидне пероксидације, малондиалдехид-MDA) и на активност ацетилхолинестеразе-AChE у ткиву срца пацова. Резултати садашњег истраживања показују да метионин различито утиче на испитиване параметре током акутне и хроничне апликације. На акутан начин метионин мобилише већи део антиоксидативних ензима, док изгледа да се током субхроничног третмана ове промене губе. Насупрот томе, акутна апликација метионина није била довољна да утиче на активност AChE, док дуже трајање метионинског оптерећења смањује функцију ове холинестеразе. Резултати овог истраживања су публиковани у часопису категорије **M23** (Vojnosanit Pregl. 2018; doi: 10.2298/VSP171213055M)

У студији под називом „The effects of subchronic methionine overload administered alone or simultaneously with L-cysteine or N-acetyl-L-cysteine on body weight, homocysteine levels and biochemical parameters in the blood of male wistar rats“ циљ је био да се испитају ефекти субхроничног оптерећења метионином на промену телесне масе и вредности стандардних биохемијских параметара у серуму пацова и да ли истовремена субхронична интраперитонеална примена метионина са L-цистеином или N-ацетил-L-цистеином утиче на промену телесне масе и вредности стандардних биохемијских параметара у серуму пацова. На основу добијених резултата закључујемо да праћење нивоа хомоцистеина и

стандардних биохемијских параметара у крви представља темељ у анализи и одличну смерницу при разликовању токсичних од нетоксичних доза унетог метионина. Резултати овог истраживања су публиковани у часопису категорије **M51** (Ser J Exp Clin Res 2016; 17(3): 215-223)

У истраживању под називом „Congenital laryngeal malformations relevant to the anesthesia practice“ приказан је значај конгениталних малформација ларинкса за анестезилошку праксу. Мада конгениталне малформације ларинкса нису толико честе, врло је битно знати их и препознати их, из разлога што су неке од њих инкопатибилне са животом, а неке могу угрозити живот ако се не делује брзо и на прави начин. Резултати овог истраживања су публиковани у часопису категорије **M52** (Serbian Journal of Anesthesia and Intensive Therapy. 2013; 35(7-8): 413-416).

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

1. **Mićović Ž**, Kostić S, Mutavdžin S, Andrejević A, Stamenković A, Čolović M, Krstić D, Djurić M, Hrnčić D, Živković V, Jakovljević V, Djurić D. The effects of acutely and subchronically applied dl-methionine on plasma oxidative stress markers and activity of acetylcholinesterase in rat cardiac tissue. *Vojnosanit Pregl.* 2018; doi: 10.2298/VSP171213055M. **M23**
2. **Micovic Z**, Stamenkovic A, Nikolic T, Stojanovic M, Scepanovic Lj, Hadzibegovic A, Obrenovic R, Vujosevic I, Stankovic S, Djuric M, Jakovljevic B, Djuric D. The effects of subchronic methionine overload administered alone or simultaneously with L-cysteine or N-acetyl-L-cysteine on body weight, homocysteine levels and biochemical parameters in the blood of male wistar rats. *Ser J Exp Clin Res* 2016; 17(3): 215-223. **M51**
3. Živaljević Z, Baletić N, **Mićović Ž**, Miljanović G, Mandraš A, Petrov Bojičić I. Congenital laryngeal malformations relevant to the anesthesia practice. *Serbian Journal of Anesthesia and Intensive Therapy.* 2013; 35(7-8): 413-416. **M52**

2.4. 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 Жарка Мићовића садржи

следећа поглавља: Увод, Циљеви студије и хипотезе, Материјал и методе, Резултати, Дискусија, Закључци и Литература. Написана је на 162 стране и има 18 табела, 33 графикона и 15 слика. Поглавље Литература садржи 283 цитиране библиографске јединице из иностраних и домаћих стручних публикација.

У уводном делу и теоретском разматрању, кандидат је на свеобухватан, јасан и прецизан начин и цитирајући релевантну литературу изложио актуелна сазнања о метаболизму метионина и хомоцистеина, улози наведених аминокиселина у патогенези кардиоваскуларних обољења и повезаности метаболизма метионина и хомоцистеина са активношћу ензима ацетилхолинестеразе у ткиву миокарда.

Циљеви и хипотезе истраживања јасно су изложени и дефинисани у складу са одобреним приликом пријаве тезе. Кандидат је у свом раду намеравао да испита функционалне, биохемијске и хистолошке промене у кардиоваскуларном систему пацова у условима акутне и субхроничне стимулације метионином.

Материјал и методологија рада су детаљно и прецизно формулисани и подударају се са одобреним приликом пријаве тезе. Истраживање је дизајнирано као експериментална студија на анималном материјалу *in vitro*. Испитивање је вршено на здравим животињама и на животињама којима је индуковано акутно и субхронично оптерећење метионином.

Резултати истраживања су систематично приказани и добро документовани табелама (укупно 17), графиконима (укупно 33) и сликама (укупно 8). Акутни одговор антиоксидационог ензимског система заштите на метионин се огледа у појачаној активности каталазе и глутатион пероксидазе. Акутно примењени метионин није променио активност ацетилхолинестеразе у ткиву срца и мозга пацова, што указује на чињеницу да краткотрајно оптерећење овом аминокиселином не утиче на холинергичку функцију у овим ткивима.

У поглављу „Дискусија“ детаљно су објашњени резултати истраживања, тако што је појединачно образложена промена сваког од испитиваних параметара са резултатима доступних истраживања. Коментари резултата су језгровити, а начин приказивања података чини их веома прегледним и разумљивим.

На основу претходно изнетих чињеница, Комисија сматра да завршена докторска дисертација кандидата Жарка Мићовића под називом „Функционалне, биохемијске и хистолошке промене у кардиоваскуларном систему пацова у условима акутне и

субхроничне стимулације метионином”, по обиму и квалитету израде у потпуности одговара пријављеној теми дисертације.

2.5. Научни резултати докторске дисертације

На основу резултата истраживања могу да се изведу закључци да акутна апликација DL-метионина код пацова снажно мобилише већи део интраћелијске ензимске компоненте заштите од оксидационих оштећења. Субхронична примена DL-метионина се повезује са различитим променама већине испитиваних биохемијских параметара у крви пацова, што сугерише да ова тиолна аминокиселина поседује мултиорганске и системске ефекте на организам сисара. Друге две испитиване сумпоровите аминокиселине (L-цистеин и N-ацетил-L-цистеин) нису битније мењале постигнуте ефекте метионина на биохемијске параметре у крви пацова. За разлику од акутне апликације метионина, субхронична експозиција овој аминокиселини повећава липидна оштећења ћелијских мембрана, која су праћена компензаторно појачаном активношћу једног дела ензимског антиоксидационог система заштите. Субхронична стимулација DL-метионином је била повезана са нижом активношћу срчане ацетилхолинестеразе. Ови налази сугеришу да субхронична експозиција метионину може да мења холинергичку контролу срчане функције односно да редукијом разградње ацетилхолина потенцира снажнији и дуготрајнији негативни холинергички ефекат на срце пацова.

2.6. Примењивост и корисност резултата у теорији и пракси

Добијени резултати истраживања дају оригиналан и веома важан допринос разумевању настајања поремећаја функције кардиоваскуларног система у условима оптерећања метионином (и последично хомоцистеином) раздвајајући акутне и субхроничне ефекте, као и улоге ацетилхолинестеразе у насталим променама, чиме се добија нови поглед на патогенезу кардиоваскуларних поремећаја у условима хиперхомоцистеинемije.

2.7. Начин презентирања резултата научној јавности

Резултати ове студије публиковани су као оригинално истраживање у часопису индексираном на SCI листи (категорија M23).

1. Mićović Ž, Kostić S, Mutavdžin S, Andrejević A, Stamenković A, Čolović M, Krstić D, Djurić M, Hrnčić D, Živković V, Jakovljević V, Djurić D. The effects of acutely and subchronically applied dl-methionine on plasma oxidative stress markers and activity of acetylcholinesterase in rat cardiac tissue. *Vojnosanit Pregl.* 2018; doi: 10.2298/VSP171213055M. **M23**

ЗАКЉУЧАК

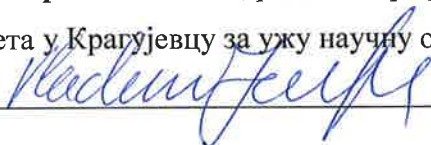
Комисија за оцену и одбрану завршене докторске дисертације кандидата Жарка Мићовића под називом „Функционалне, биохемијске и хистолошке промене у кардиоваскуларном систему пацова у условима акутне и субхроничне стимулације метионином” сматра да је истраживање у оквиру тезе базирано на актуелним сазнањима и валидној методологији и да је прецизно и адекватно постављено и спроведено.

Комисија сматра да докторска дисертација кандидата Жарка Мићовића, под менторством проф. др Драгана Ђурића, представља оригинални научни и практични допринос у разумевању поремећаја кардиоваскуларног система насталих у условима повећаних концентрација метионина и хомоцистеина.

Комисија са задовољством предлаже предлаже Наставно-научном већу Факултета Медицинских наука Универзитета у Крагујевцу да докторска дисертација под називом „Функционалне, биохемијске и хистолошке промене у кардиоваскуларном систему пацова у условима акутне и субхроничне стимулације метионином”, кандидата Жарка Мићовића буде позитивно оцењена и одобрена за јавну одбрану.

ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ:

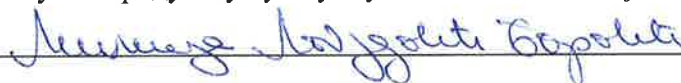
проф. др Владимир Јаковљевић, редовни професор Факултета медицинских наука
Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Физиологија*, председник



доц. др Марина Томовић, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у
Крагујевцу за ужу научну област *Фармацеутска технологија*, члан



проф. др Милица Лабудовић-Боровић, ванредни професор Медицинског факултета
Универзитета у Београду за ужу научну област *Хистологија и ембриологија*, члан



У Крагујевцу, 10.06.2018. године