

**NASTAVNO NAUČNOM VEĆU MEDICINSKOG FAKULTETA
UNIVERZITETA U BEOGRDU**

Na sednici Naučnog veća Medicinskog fakulteta u Beogradu, održanoj dana 11.01.2022. godine, broj 11/III-3/6-SK, imenovana je komisija za ocenu završene doktorske disertacije pod naslovom:

„Dejstvo apokinina i hiperbarične oksigenacije na ishemijsko/reperfuzijsko akutno bubrežno oštećenje kod spontano hipertenzivnih pacova “

kandidata dr Sanjina Kovačevića, zaposlenog na Medicinskom fakultetu u Beogradu. Mentor je Prof. dr Jelena Nešović Ostojić, a komentor VNS dr Milan Ivanov.

Komisija za ocenu završene doktorske disertacije imenovana je u sastavu:

1. Prof. dr Srđan Lopičić, profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu
2. Prof. dr Predrag Brkić, profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu
3. Prof. dr Jasna Todorović, profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu
4. N. Sav. dr Zoran Miloradović, naučni savetnik Instituta za medicinska istraživanja u Beogradu
5. Doc. dr Milena Trandafilović, docent Medicinskog fakulteta u Nišu

Na osnovu analize priložene doktorske disertacije, komisija za ocenu završene doktorske disertacije jednoglasno podnosi Naučnom veću Medicinskog fakulteta sledeći

IZVEŠTAJ

A) Prikaz sadržaja doktorke disertacije

Doktorska disertacija dr Sanjina Kovačevića napisana je na ukupno 77 strana i podeljena je na sledeća poglavlja: uvod, ciljevi istraživanja, materijal i metode, rezultati, diskusija, zaključci i literatura. U disertaciji se nalazi ukupno 3 tabele, 15 grafikona i 12 slika. Doktorska disertacija sadrži sažetak na srpskom i engleskom jeziku, biografiju kandidata, podatke o komisiji i spisak skraćenica korišćenih u tekstu.

U **uvodu** je definisan pojam akutnog bubrežnog oštećenja (ABO) i njegov klinički značaj. Navedena je klasifikacija ABO u odnosu na etiologiju, kao i detaljna analiza etioloških

faktora koji mogu da dovedu do razvoja ABO. Patogeneza ishemijskog ABO je u potpunosti opisana, sa posebnim osvrtom na patofiziološke mehanizme (hipoksija, oksidativni stres, inflamacija), te vaskularne i tubulske promene koje prate ishemijsko ABO. Takođe, prikazan je detaljan osvrt i na biomarkere koji se koriste u dijagnostici ABO, kao i dosadašnja saznanja vezana za potencijalne nove biomarkere. Dalje, u uvodu je definisana hipertenzija, njen klinički značaj i etiopatogeneza, kao i sprega između hipertenzije i ABO. Na adekvatan način su predstavljena dosadašnja saznanja o apokininu (APO) i hiperbaričnoj oksigenaciji (HBO), objašnjen njihov mehanizam dejstva i potencijalna primena u ishemijsko/reperfuzijskoj povredi.

Ciljevi istraživanja su precizno definisani. Sastoje se od ispitivanja dejstva preventivnog tretmana hiperbaričnom oksigenacijom i apokininom, pojedinačno i u kombinaciji, kod spontano hipertenzivnih pacova sa postishemijskim akutnim bubrežnim oštećenjem na: sistemske i bubrežne hemodinamske parametre, bubrežnu funkciju, lipidni profil, parametre oksidativnog stresa, vrednosti proteina bubrežnog oštećenja – 1 u plazmi, strukturu bubrežnog tkiva i imunohistohemijsku ekspresiju 4-hidroksinonenala, lipokalina povezanog sa neutrofilnom želatinazom i hem oksigenaze – 1 u bubrežnom tkivu.

U poglavlju **materijal i metode** je navedeno da se radi o studiji koja je sprovedena na spontano hipertenzivnim pacovima. Detaljno je opisan eksperimentalni dizajn, u kome je objašnjeno na koji način su životinje razvrstavane u određene eksperimentalne grupe, kao i neoperativne i operativne procedure korišćene u sklopu eksperimenta. Ova studija je sprovedena u skladu sa nacionalnim Zakonom o dobrobiti životinja, a odobrena je i od strane Etičke komisije za zaštitu dobrobiti oglednih životinja Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu, kao i Etičke komisije Instituta za medicinska istraživanja Univerziteta u Beogradu. Sve analize, korišćene za merenje parametara definisanih ciljevima istraživanja su detaljno i na razumljiv način opisane, a pojašnjen je i način gradacije stepena promena u sklopu histopatoloških i imunohistohemijskih ispitivanja.

U poglavlju **rezultati** detaljno su opisani i jasno predstavljeni svi dobijeni rezultati.

Diskusija je napisana jasno i pregledno, uz prikaz podataka drugih istraživanja sa uporednim pregledom dobijenih rezultata doktorske disertacije.

Zaključci sažeto prikazuju najvažnije nalaze koji su proistekli iz rezultata rada. Korišćena **literatura** sadrži spisak od 159 naučnih radova.

B) Provera originalnosti doktorske disertacije

Na osnovu Pravilnika o postupku provere originalnosti doktorskih disertacija koje se brane na Univerzitetu u Beogradu i nalaza u izveštaju iz programa iThenticate, kojim je izvršena provera originalnosti doktorske disertacije „**Dejstvo apokinina i hiperbarične oksigenacije na ishemijsko/reperfuzijsko akutno bubrežno oštećenje kod spontano hipertenzivnih pacova**“, autora **dr Sanjina Kovačevića**, konstatujemo da utvrđeno podudaranje teksta iznosi 13%. Ovaj stepen podudarnosti posledica je navođenja citata, bibliografskih podataka o korišćenoj literaturi, kao i prethodno publikovanih rezultata doktorandovih istraživanja, koji su proistekli iz njegove disertacije, što je u skladu sa članom 9. Pravilnika o postupku provere originalnosti doktorskih disertacija koje se brane na Univerzitetu u Beogradu („Glasnik Univerziteta u Beogradu“, broj 204/18).

C) Kratak opis postignutih rezultata

Analizom hemodinamskih parametara, pokazana je razlika u vrednosti srednjeg arterijskog pritiska, srčane frekvence, protoka krvi kroz bubrežnu arteriju i vaskularnog otpora protoku krvi kroz bubrežnu arteriju između ABO grupe i lažno operisanih pacova. U svim tretiranim grupama ukupni periferni otpor je, u odnosu na ABO grupu bio značajno redukovano. U odnosu na ABO grupu, tretman apokininom je značajno snižavao stepen bubrežnog vaskularnog otpora i poboljšavao bubrežni protok krvi. U grupama koje su tretirane hiperbaričnom oksigenacijom, udruženo sa apokininom i samostalno su takođe uočena značajna poboljšanja bubrežne hemodinamike, u poređenju sa ABO grupom. Povećane vrednosti kreatinina, uree i fosfata, odnosno smanjene vrednosti klirensa istih supstanci nakon izazivanja ABO, značajno su poboljšane u svim tretiranim grupama, bilo da je tretman izazvan samostalno ili u kombinaciji. Povećanje ukupnog holesterola i LDL holesterola izazvano postishemijskim akutnim bubrežnim oštećenjem bilo je udruženo sa statistički značajnim povećanjem HDL holesterola u svim tretiranim grupama. ABO je dovelo do značajnog povećanja stepena lipidne peroksidacije u plazmi, kao i smanjene aktivnosti katalaze i glutation reduktaze. Preventivni tretman hiperbaričnom oksigenacijom dovelo je do smanjenja stepena lipidne peroksidacije (samostalno i udruženo sa apokininom), kao i povećanja aktivnosti katalaze (udruženo sa apokininom), odnosno glutation reduktaze (samostalno). Bitnije promene između grupa nisu uočene u aktivnosti superoksid dismutaze i glutation peroksidaze. Povećane vrednosti proteina bubrežnog oštećenja – 1 (KIM-1) u plazmi nakon izazivanja ABO, značajno su opadale u grupama koje su tretirane hiperbaričnom

oksigenacijom, bilo samostalno, ili u kombinaciji sa apokininom. Kod pacova sa ABO, za razliku od lažno operisanih pacova na histološkom preparatu bubrega bile su prisutne različite morfološke promene u ćelijama bubrežnih tubula (gubitak luminalne membrane ili četkastog pokrova tubulskih ćelija, bubrenje ćelija praćeno vakuolizacijom citoplazme i odvajanje ćelija od bazalne membrane tubula, uz potpuni gubitak epitelnih tubulskih ćelija), zatim dilatacija tubula i prisustvo PAS pozitivnih intraluminalnih cilindara. U tretiranim grupama (ABO+APO, ABO+HBO, ABO+APO+HBO) nivo morfološkog oštećenja je bio značajno manji u poređenju sa bubrezima životinja sa ABO, što je brojčano prikazano i histopatološkim skorovanjem. Kod lažno operisanih pacova nije pronađena imunohistohemijska ekspresija 4 – hidroksinonenala (4-HNE) i lipokalina povezanog sa neutrofilnom želatinazom (NGAL). Nakon izazivanja ABO, pronađena je izražena i obilna glomerulska i intersticijska ekspresija 4-HNE. Takođe, u ABO grupi pronađena je izražena i raširena ekspresija NGAL u tubulskim epitelnim ćelijama koja je zahvatala čitavu cirkumferenciju tubulskog preseka. U svim tretiranim grupama (ABO+APO, ABO+HBO, ABO+APO+HBO) ekspresija 4-HNE i NGAL, bila je u znatnoj meri redukovana. U grupi lažno operisanih pacova je pronađena difuzna ekspresija hem oksigenaze – 1 (HO-1) slabog do umerenog intenziteta na apikalnoj površini proksimalnih tubulskih ćelija. U ABO grupi, obrazac ekspresije je bio različit, sa umerenom do jakom i difuznom ekspresijom u citoplazmi proksimalnih tubulskih epitelnih ćelija. U poređenju sa ABO grupom, u tretiranim grupama intenzitet ekspresije HO-1 bio je difuzan, ali sa slabim intenzitetom u citoplazmi i sa takođe obnovljenom ekspresijom na apikalnoj površini proksimalnih tubulskih ćelija, slično obrascu ekspresije uočenom u grupi lažno operisanih pacova. Za svaki od navedenih imunohistohemijskih parametara rađeno je i skorovanje koje je potvrdilo značajno poboljšanje u ekspresiji navedenih parametara u svakoj od tretiranih grupa, bilo da je tretman primenjen samostalno ili udruženo.

D) Usporedna analiza doktorske disertacije sa rezultatima iz literature

U ovom istraživanju, po prvi put je pokazano da tretman hiperbaričnom oksigenacijom i apokinin, primenjeni samostalno ili u kombinaciji povoljno utiču na ishemijsko/reperfuzijsko ABO, izazivano kod sponatno hipertenzivnih pacova.

U navedenoj studiji, ABO je dovelo do značajnog pada srednjeg arterijskog pritiska i srčane frekvence. Literaturni podaci sugerišu da uremija utiče na smanjenje senzitivnosti α_1 adrenergičkih receptora, što uzrokuje pad navedenih parametara nakon izazivanja ABO (Bowmer i sar., 1983), a što je u korelaciji i sa visokim sistemskim vrednostima uree uočenim

u ABO grupi. Izostanak promena u vrednostima srednjeg arterijskog pritiska i srčane frekvence saglasan je sa eksperimentalnim studijama rađenim na istovetnom eksperimentalnom modelu, gde je pokazano da tretman hiperbaričnom oksigenacijom ne utiče na vrednosti srednjeg arterijskog pritiska (Rubinstein i sar., 2009). Takođe, u eksperimentalnoj hipertenziji, apokinin povoljno utiče na funkcionalne i strukturne promene i prevenira ili čak i redukuje porast krvnog pritiska (Baumer i sar., 2007; Viridis i sar., 2016).

Posmatrajući bubrežne hemodinamske parametre dobijene u ovom istraživanju, ABO je dovelo do značajnog pada protoka krvi i porasta vaskularnog otpora u bubrežnoj arteriji, a bubrežni hemodinamski parametri su bili značajno poboljšani u tretiranim grupama. Studije ukazuju da je apokinin sposoban da inhibira NADPH oksidazu u ćelijama koje sadrže mijeloperoksidazu, kao što su leukociti (Heumuller i sar., 2008), te da na ovaj neposredan način, smanjujući stepen oksidativnog stresa, poboljšava bubrežne hemodinamske parametre. Takođe, literaturni podaci ukazuju da je apokinin sposoban da izazove vazodilataciju i inhibicijom Rho kinaze (Schluter i sar., 2008). Sa druge strane, hiperbarična oksigenacija prouzrokuje bubrežnu vazodilataciju (Rubinstein i sar., 2009), a kratkoročni tretman hiperbaričnom oksigenacijom može biti korišćen u cilju poboljšanja protoka krvi u tkivima koja zarastaju (Klemetti i sar., 2005).

Ishemijsko/reperfuzijsko bubrežno oštećenje praćeno je povećanjem koncentracije kreatinina, uree i fosfata u plazmi, uz proporcionalan pad klirensa pomenutih jedinjenja (Ivanov i sar., 2014), što je uočeno i u ovom istraživanju. U svim tretiranim grupama dolazilo je do znatnog poboljšanja navedenih parametara, a navedeni rezultati su u skladu sa rezultatima bubrežnih hemodinamskih parametara prikazanih u ovoj studiji. Literaturni podaci ukazuju da bi apokinin na osnovu svog antioksidativnog i antiinflamatornog dejstva mogao doprineti poboljšanju bubrežne funkcije (Muhamed i Mubarak, 2011; Kim i sar., 2012). Takođe, apokinin pokazuje i antiinflamatorna svojstva, te dovodi do smanjenja leukocitarne infiltracije i stvaranja proinflamatornih citokina (Kim i sar., 2012). Apokinin ostvaruje protektivne efekte na bubrežnu funkciju nakon ishemijsko/reperfuzijskog ABO kod normotenzivnih pacova (Altintas i sar., 2013), a slični efekti postoje i u drugim eksperimentalnim modelima, praćenim poremećajem bubrežne funkcije, kao što je gentamicinom izazvana nefropatija (Abdelrahman, 2018). Takođe, slično apokininu brojne studije sugerišu da hiperbarična oksigenacija ima antioksidativno i antiinflamatorno dejstvo (Thom i sar., 1997; Kalns i sar., 2002; Buras i sar., 2000) i da dovodi do znatnog poboljšanja bubrežne funkcije u

eksperimentalnom modelu postishemijskog ABO kod normotenzivnih pacova (He i sar., 2011).

Uzimajući u obzir parametre lipidnog profila, vrednosti ukupnog holesterola i LDL holesterola bile su značajno veće nakon izazivanja ABO. Studije ukazuju da je ABO praćen poremećajima metabolizma lipida (Gupta i sar., 1994), a rezultati dobijeni u ovoj studiji su saglasni sa studijom rađenom na istovetnom eksperimentalnom modelu (Ivanov i sar., 2014). Nakon tretmana hiperbaričnom oksigenacijom i apokininom, samostalno ili udruženo, dolazilo je do porasta vrednosti HDL holesterola. Mada trenutno nisu izučeni precizni mehanizmi, i druge studije ukazuju da je tretman hiperbaričnom oksigenacijom (Kahraman i Yaman, 2021), odnosno apokininom (Wang i sar., 2019) sposoban da poveća vrednosti HDL holesterola.

Postishemijsko ABO je praćeno povećanjem lipidne peroksidacije u plazmi i smanjenom aktivnošću enzima antioksidativne zaštite (Ivanov i sar., 2014; Miloradovic i sar., 2014), što je pokazano i u ovom istraživanju, sa posledičnim smanjenjem aktivnosti katalaze i glutathion reduktaze u eritrocitima nakon izazivanja ABO. Takođe, povećana ekspresija 4 – HNE govori u prilog povećanom stepenu oksidativnog stresa u bubrežnom tkivu. U ovoj studiji je po prvi put pokazano da se 4 - HNE može koristiti kao marker oksidativnog stresa u postishemijskom ABO, izazvanom kod spontano hipertenzivnih pacova. Tretman hiperbaričnom oksigenacijom, pojedinačno ili primenjen sinergistički sa apokininom smanjivao je lipidnu peroksidaciju u plazmi u odnosu na vrednosti dobijene nakon izazivanja ABO, kao i stepen ekspresije 4 – HNE u bubrežnom tkivu. Takođe, u ovoj studiji je primećeno značajno poboljšanje aktivnosti katalaze u grupi sa kombinovanim tretmanom hiperbaričnom oksigenacijom i apokininom, a u grupi sa izolovanim tretmanom hiperbaričnom oksigenacijom, uočena je tendencija porasta aktivnosti katalaze, kao i stvarni porast aktivnosti glutathion reduktaze u eritrocitima. U prethodno objavljenim naučnim radovima preventivni tretman hiperbaričnom oksigenacijom imao je povoljan efekat kod ishemijsko/reperfuzijskog oštećenja u različitim tkivima, pri čemu je uočeno da hiperbarična oksigenacija povećava toleranciju na ishemiju u mozgu, jetri, kičmenoj moždini i srcu (Chen i sar., 1998; Kim i sar., 2001; Nie i sar., 2006; Li i sar., 2008). Za razliku od tretmana hiperbaričnom oksigenacijom, tretman apokininom, primenjen samostalno, nije uticao na nivoe lipidne peroksidacije u plazmi, kao ni na aktivnost enzima antioksidativne zaštite u eritrocitima. Studija rađena na kulturi ćelija pokazala je da apokinin ne inhibira NADPH oksidazu u vaskularnim ćelijama, koje ne sadrže mijeloperoksidazu, što delimično može objasniti izostanak smanjenja lipidne

peroksidacije kod tretiranih životinja u ovom istraživanju. Suprotno tome, istraživanja sugerišu da apokinin može biti efikasno sredstvo za inaktivaciju NADPH oksidaze u bubrežnom tkivu, što značajno smanjuje bubrežnu lipidnu peroksidaciju (Tian i sar., 2008), što je u saglasnosti i sa manjom ekspresijom 4 – HNE uočenom u ovom istraživanju. ABO nije uticalo na eritrocitnu aktivnost superoksid dismutaze i glutation peroksidaze, a promene nisu uočene ni u tretiranim grupama u odnosu na ABO grupu, sem izolovanog smanjenja glutation peroksidaze u grupi podvrgnutoj predtretmanom hiperbaričnom oksigenacijom. Literaturni podaci ukazuju da u hipertenziji dolazi do poremećaja glutationom posredovane antioksidativne zaštite, sa inaktivacijom glutation peroksidaze u uslovima pojačanog oksidativnog stresa (Rybka i sar., 2011). Sa druge strane, aktivnost superoksid dismutaze može biti inaktivirana usled pojačane proizvodnje reaktivnih vrsta kiseonika (Tokuda i sar., 1993), a izostanak povećanja aktivnosti superoksid dismutaze u ovoj studiji u skladu je sa prethodnim studijama rađenim na istovetnom eksperimentalnom modelu (Ivanov i sar., 2014).

U proceni bubrežne funkcije uobičajeno korišćeni parametri su klirensi kreatinina i uree, kao i njihove koncentracije u plazmi (Buonafine i sar., 2018). Međutim, brojne studije opisuju nove, rane markere ABO, kao što su KIM – 1 i NGAL, čije oslobađanje nastupa ubrzo nakon oštećenja tubula (Krzeminska i sar., 2016; Gagneux-Brunon i sar., 2012; Vaidya i sar., 2008). Ovo istraživanje potkrepljuje navedene tvrdnje. Naime, rezultati ove studije sugerišu da postishemijsko ABO dovodi do značajnog porasta plazmatskih koncentracija KIM – 1 u poređenju sa grupom lažno operisanih životinja, dok tretman hiperbaričnom oksigenacijom, samostalno ili sinergistički sa apokininom znatno smanjuje nivoe ovog biomarkera. U grupi tretiranoj isključivo apokininom, vrednosti KIM – 1 su takođe bile manje, ali bez statističke značajnosti. Sa druge strane, imunohistohemijskom analizom ekspresije NGAL u bubrežnom tkivu, pronađena je povećana ekspresija u proksimalnim tubulima životinja nakon izazivanja ABO. U tretiranim grupama, tubulska ekspresija ovog biomarkera bila je znatno manja.

HO - 1 je enzim sa dobro utvrđenim citoprotektivnim efektima, a isti stimuli indukuju ekspresiju i NGAL i HO-1 (Roudkenar i sar., 2001). U ishemijsko/reperfuzijskom ABO povećana ekspresija HO – 1 ima protektivne efekte na bubrežno tkivo, posredovane različitim mehanizmima (Abraham i Kappas, 2008). U ovom istraživanju u svim tretiranim grupama dolazilo je do smanjene ekspresije 4 – HNE, što uz smanjenje NGAL, ukazuje na manji stepen tkivnog oštećenja, a samim tim i do manje indukcije HO – 1. Ipak, za razliku od rezultata prikazanih u ovom istraživanju, u studiji u kojoj je ispitivan uticaj istovetnog predtretmana hiperbaričnom oksigenacijom na postishemijsko ABO, i to na aktivnost HO – 1

u bubrežnom tkivu kod normotenzivnih pacova, pokazan je značajan porast aktivnosti ovog enzima (He i sar., 2011). Takođe, postoje dokazi da apokinin može da indukuje ekspresiju HO – 1 u bubrežnom tkivu (Bhatt i sar., 2017).

Histološkim nalazom, gde je ABO praćeno različitim morfološkim promenama u bubrežima, koje uključuju: gubitak četkastog pokrova proksimalnih tubulskih ćelija, njihovu deskvamaciju, fokalnu dilataciju tubula, prisustvo PAS pozitivnih cilindara u lumenu tubula, kao i područja nekroze tubulskih ćelija (Ivanov i sar., 2014), može se proceniti stepen strukturnog oštećenja u bubrežnom tkivu. Rezultati ove disertacije jasno ukazuju da tretman apokininom smanjuje stepen morfološkog oštećenja bubrežnog tkiva. Navedeni rezultati ne odstupaju od rezultata studije koja je ukazala na protektivne efekte apokinina u postishemijskom ABO na bubrege normotenzivnih pacova (Altintas i sar., 2013). Slično poboljšanje uočeno je i u grupama tretiranim hiperbaričnom oksigenacijom, kao i kombinovanim tretmanom. Literaturni podaci ukazuju na značajan protektivni efekat hiperbarične oksigenacije u ishemijsko/reperfuzijskom ABO (Rubinstein i sar., 2009; He i sar., 2011), sa značajnim poboljšanjem bubrežne morfologije nakon tretmana (Rubinstein i sar., 2009). Histološki nalaz u tretiranim grupama, u odnosu na ABO, govori u prilog potencijalno protektivnom dejstvu tretmana hiperbaričnom oksigenacijom, kao i apokininom, bilo da su oni primenjeni samostalno, ili udruženo, a u saglasnosti je sa prethodno opisanim rezultatima dobijenim u ovoj disertaciji.

E) Objavljeni radovi koji čine deo doktorske disertacije

*Kovacevic S, Ivanov M, Miloradovic Z, Brkic P, Vajic UJ, Zivotic M, Mihailovic-Stanojevic N, Jovovic Dj, Karanovic D, Jeremic R, Nesovic-Ostojic J. **Hyperbaric oxygen preconditioning and the role of NADPH oxidase inhibition in postischemic acute kidney injury induced in spontaneously hypertensive rats.** PLoS One. 2020; 15(1):e0226974.*

*Kovacevic S, Ivanov M, Zivotic M, Brkic P, Miloradovic Z, Jeremic R, Mihailovic-Stanojevic N, Vajic UJ, Karanovic D, Jovovic Dj, Nesovic Ostojic J. **Immunohistochemical analysis of 4-HNE, NGAL, and HO-1 tissue expression after apocynin treatment and HBO***

preconditioning in postischemic acute kidney injury induced in spontaneously hypertensive rats. *Antioxidants (Basel)*. 2021; 10(8):1163.

F) Zaključak (obrazloženje naučnog doprinosa)

Na osnovu analize priložene disertacije, članovi komisije smatraju da je doktorska disertacija „Dejstvo apokinina i hiperbarične oksigenacije na ishemijsko/reperfuzijsko akutno bubrežno oštećenje kod spontano hipertenzivnih pacova“, kandidata dr Sanjina Kovačevića, kao prvo ovakvo istraživanje, značajna i aktuelna i da u potpunosti ispunjava uslove za originalan naučni doprinos u istraživanjima koja se odnose na ispitivanje uticaja apokinina i hiperbarične oksigenacije na patogenezu ishemijskog akutnog bubrežnog oštećenja kod spontano hipertenzivnih pacova. Navedena disertacija pruža značajan doprinos u razumevanju dejstva navedenih tretmana, a na osnovu prikazanih rezultata ovog istraživanja, ukazuje na njihovo protektivno dejstvo u ekperimentalnom postishemijskom akutnom bubrežnom oštećenju. Uzimajući u obzir složenost patogeneze ABO i porast prevalencije hipertenzije širom sveta, ovo istraživanje pruža ohrabrujuće podatke i predstavlja osnovu za planiranje budućih kliničkih studija koje bi imale za cilj ispitivanje dejstva ovih tretmana i u humanoj populaciji i njihovu potencijalnu primenu.

Ova doktorska disertacija je urađena prema svim principima naučnog istraživanja. Ciljevi su bili precizno definisani, naučni pristup je bio originalan i pažljivo izabran, a metodologija rada je bila savremena. Rezultati su pregledno i sistematično prikazani i diskutovani, a iz njih su izvedeni odgovarajući zaključci.

Na osnovu svega navedenog, i imajući u vidu dosadašnji naučni rad kandidata, komisija predlaže Naučnom veću Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu da prihvati doktorsku disertaciju dr Sanjina Kovačevića i odobri njenu javnu odbranu radi sticanja akademske titule doktora medicinskih nauka.

U Beogradu, 04.03.2022.

Članovi Komisije:

Prof. dr Srđan Lopičić

Prof. dr Predrag Brkić

Prof. dr Jasna Todorović

N.Sav. dr Zoran Miloradović

Doc. dr Milena Trandafilović

Mentor:

Prof. dr Jelena Nešović Ostojić

Komentor:

VNS dr Milan Ivanov
