

ПРИМЛЕНА	30 09 16
Орг. јед.	Бр.
05.10622	

**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 дана 13. 07. 2016. године, одлуком бр. IV-03-720/22 формирана је Комисија за оцену и одбрану завршене докторске дисертације под називом „Ефекти модулације *N*-метил-D-аспаргатних рецептора на изолованом срцу пацова“ кандидата др Ивана Срејовића, у следећем саставу:

1. Проф. др Гвозден Росић, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Физиологија, председник;
2. Проф. др Драган Ђурић, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Београду за ужу научну област Физиологија, члан;
3. Проф. др Жарко Финдерле, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Љубљани, Република Словенија, за ужу научну област Физиологија, члан;
4. Доц. др Владимир Живковић, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Физиологија, члан;
5. Проф. др Весела Радоњић, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Клиничка фармација, члан;

Комисија је прегледала и проучила докторску дисертацију др Ивана Срејовића 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 др Ивана Срејовића под насловом "Ефекти модулације *N*-метил-*D*-аспартатних рецептора на изолованом срцу пацова" представља једну од ретких студија које се баве испитивањем улоге *N*-метил-*D*-аспартатних (NMDA) рецептора у кардиоваскуларном систему, као и утицаје њихове активације и инхибиције на рад срца, коронарну циркулацију и оксидациони стрес.

Тема знатног броја истраживања је испитивање улога NMDA рецептора у нервном систему, како у оквиру физиолошких функција, тако и као део патофизиолошких механизма у етиологији одређених поремећаја. Међутим, резултати све више новијих истраживања указују на постојање и значај NMDA рецептора, како у регулацији хомеостазе, тако и у развоју појединих болести, у многим другим ткивима, попут различитих ткива које улазе у састав кардиоваскуларног система. Значај и интересовање за испитивање улоге NMDA рецептора у кардиоваскуларном систему су проистекли из чињенице да хомоцистеин може да активира ове рецепторе, и да је управо њихова претерана активација основа патолошких збивања изазваних хиперхомоцистеинемijом, која је сврстана у независне факторе ризика за настајање кардиоваскуларних поремећаја. Допринос истраживања под називом "Ефекти модулације *N*-метил-*D*-аспартатних рецептора на изолованом срцу пацова" се огледа у квалитативној и квантитативној процени утицаја активације и инхибиције NMDA рецептора у срцу и коронарним крвним судовима.

Постоји јако мало сличних студија које се баве утицајем акутне модулације NMDA рецептора на изолованом срцу сисара, при чему је њихова улога у регулацији хомеостатске равнотеже кардиоваскуларног система у физиолошком оквиру недовољно позната. Самим тим постоји велики број недоумица у схватању улоге коју имају NMDA рецептори у развоју низа патолошких стања, па тако могућности терапијског деловања на NMDA рецепторе у оквиру ових патолошких стања нису довољно јасне. Посебно је интересантно испитивање утицаја активности NMDA рецептора на равнотежу оксидо-редукционих процеса у кардиоваскуларном систему, имајући у виду да се оксидациони стрес наводи као један од кључних патогенетских механизма укључених у развој поремећаја нервних система који настају као последица прекомерне активације NMDA рецептора. Услед тога је испитивање промена у функционисању срца, коронарној циркулацији, као и динамици продукције и деградације слободних радикала, од великог значаја у разумевању улоге NMDA рецептора у физиолошким и патофизиолошким процесима у кардиоваскуларном систему.

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

Прегледом литературе прикупљене детаљним и систематским претраживањем биомедицинских база података "Medline" и "Cochrane database of systematic reviews" помоћу следећих кључних речи: „NMDA receptor“, „isolated rat heart“, „oxidative stress“, „glutamate receptor“, и њиховом комбинацијом, утврђено је да до сада објављено мало истраживања које се баве испитивањем улоге NMDA рецептора у кардиоваскуларном систему, као и директном везом између ових рецептора, функције миокарда и коронарне циркулације и оксидо-редукционих процеса у срцу. Имајући у виду да ниједна од објављених студија није по форми и садржини идентична студији коју је спровео др Иван Срејовић, Комисија констатује да докторска дисертација под називом „Ефекти модулације N-метил-D-аспартатних рецептора на изолованом срцу пацова“ представља резултат оригиналног научног рада на пољу истраживања у области физиологије кардиоваскуларног система.

2.3. Преглед остварених резултата рада кандидата у одређеној научној области

А. Др Иван Срејовић, асистент на предмету Физиологија на Факултету медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, аутор је или коаутор дванаест (12) научних радова објављених у међународним часописима, при чему је један у директној вези са докторском дисертацијом под називом „Ефекти модулације N-метил-D-аспартатних рецептора на изолованом срцу пацова“.

У студији под називом „The effects of the modulation of NMDA receptors by homocysteine thiolactone and dizocilpine on cardiodynamics and oxidative stress in isolated rat heart“, у којој је кандидат први аутор, представљен је део резултата саме докторске дисертације. У оквиру ове студије аутори су показали да модулација NMDA рецептора у изолованом срцу пацова DL-хомоцистеин тиолактоном и МК-801 у великој мери утиче на вредности праћених кардиодинамских парапетара, коронарног протока и биомаркера оксидационог стреса. Наиме, у оквиру ове студије испитиван је утицај промене редоследа апликованих супстанци на вредности наведених параметара, при чему је уочена значајна разлика, имајући у виду да DL-хомоцистеин тиолактон активира, а МК-801 инхибира NMDA рецепторе. Ова студија објављена је у часопису M23 категорије (Mol Cell Biochem. 2015 Mar;401(1-2):97-105).

У студији под називом „The effects of cyclooxygenase and nitric oxide synthase inhibition on oxidative stress in isolated rat heart“ аутори су испитивали утицаје различитих инхибитора

циклооксигеназе (COX) (мелоксикам, ацетилсалицилна киселина, SC-560) на вредности биомаркера оксидационог стреса у изолованом срцу пацова са посебним освртом на L-аргинин/NO систем. На основу добијених резултата аутори су закључили да постоји интеракција између COX и L-аргинин/NO система у коронарној циркулацији. Ова студија је објављена у часопису категорије M23 (Mol Cell Biochem. 2013 Sep;381(1-2):301-11).

У студији под називом „The effects of cyclooxygenase and nitric oxide synthase inhibition on cardiodynamic parameters and coronary flow in isolated rat hearts“, аутори су испитивали утицаје различитих инхибитора циклооксигеназе (COX) (мелоксикам, ацетилсалицилна киселина, SC-560) на функцију миокарда и коронарни проток у изолованом срцу пацова са посебним освртом на L-аргинин/NO систем. Добијени резултати, где мелоксикам и SC-560 имају негативан утицај на срчану функцију и коронарни проток, док ацетилсалицилна киселина има супротан ефекат, указују на интеракцију COX и L-аргинин/NO система у коронарној циркулацији. Ова студија је објављена у часопису категорије M23 (Exp Clin Cardiol. 2013;18(2):e102-10).

У студији под називом „Effects of DL-Homocysteine Thioloactone on Cardiac Contractility, Coronary Flow, and Oxidative Stress Markers in the Isolated Rat Heart: The Role of Different Gasotransmitters“ аутори су испитивали утицај DL-хомоцистеин тиолактона, као и његових комбинација са инхибиторима значајних ганих трансмитера: L-NAME, DL-PAG, и PPR IX, на контрактилност миокарда, коронарни проток и оксидациони стрес у изолованом срцу пацова. Резултати ове студије су показали да DL-хомоцистеин тиолактон смањује контрактилност миокарда и коронарни проток, док је инхибиција хем-оксигеназе имала највећи утицај на рад срца у поређењу са инхибицијом синтезе преостала два гасна трансмитера. Ова студија је објављена у часопису категорије M23 (Biomed Res Int. 2013;2013:318471).

У студији под називом „Platinum Complexes-Induced Cardiotoxicity of Isolated, Perfused Rat Heart: Comparison of Pt(II) and Pt(IV) Analogues Versus Cisplatin“ аутори су поредили кардиотоксичност пет различитих комплекса платине на моделу изолованог срца пацова. Цисплатина, као контролна супстанца, је изазвала дозно-зависно смањење контрактилности миокарда, срчане фреквенције и коронарног протока, док су испитивани, новосинтетисани комплекси платине: Pt^(II)ENCl₂, Pt^(IV)ENCl₂ и Pt^(IV)DACHCl, изазвали дозно-зависно смањење само коронарног протока. Ова студија је објављена у часопису категорије M22 (Cardiovasc Toxicol. 2015 Jul;15(3):261-8).

У студији под називом „Biphasic response of cardiodynamic adaptations to swimming exercise in rats“ аутори су испитивали промене у миокарду настале услед физичке активности пацова индуковане пливањем, као и време настајања ових промена. Резултати ове студије су

показали да девет недеља умереног вежбања узрокује благо смањење функције срца (контрактилност, систолни и дијастолни притисак), док додатне три недеље умереног вежбања узрокују побољшање наведених функција миокарда. Резултати наведене студије указују на позитивне ефекте редовне и умерене физичке активности. Ова студија је објављена у часопису категорије M23 (*Gen Physiol Biophys*. 2015 Jul;34(3):301-10).

У студији под називом „Redox status in acute ischemic stroke: correlation with clinical outcome“ аутори су пратили редокс статус пацијената са акутним исхемичним можданим ударом током различитих фаза болести, и испитивали повезаност добијених резултата са клиничким исходом болести. Резултати ове студије омогућавају боље разумевање молекулских механизма укључених у настајање и развој ове болести, а такође показује да супероксид анјон радикал и азот-моноксид могу да се користе као додатни, помоћни биомаркери за праћење болести и одређивање терапије. Ова студија је објављена у часопису категорије M23 (*Mol Cell Biochem*. 2015 Aug;406(1-2):75-81).

У студији под називом „Acute effects of nandrolone decanoate on oxidative stress in isolated rat heart“ аутори су се бавили испитивањем утицаја акутне примене нандролон-деcanoата на параметре оксидационог стреса у изолованом срцу пацова. Резултати овог истраживања су показали да акутна примена нандролон-деcanoата не изазива промене вредности праћених параметара оксидационог стреса, а уз то и највећа примењена доза испољава извесна антиоксидациона својства. Ова студија је објављена у часопису категорије M23 (*Arch Biol Sci, Belgrade*, 2015; 67(1): 331-337).

У студији под називом „Effects of ischemia and omeprazole preconditioning on functional recovery of isolated rat heart“ аутори су поредили протективне ефекте исхемијског прекондиционирања и фармаколошког прекондиционирања омепразолем на изолована срца пацова изложена исхемији и реперфузији. Резултати студије су указали на ефикасност протекције оба начина прекондиционирања, уз различите трендове опоравка миокарда након периода исхемије. Ова студија је објављена у часопису категорије M23 (*Rev Bras Cir Cardiovasc*. 2015 Mar-Apr;30(2):266-75).

У студији под називом „The effects of chronic administration of nandrolone decanoate on redox status in exercised rats“ аутори су испитивали ефекте хроничне апликације нандролон-деcanoата уз физичку активност на вредности посматраних биомаркера оксидационог стреса. Резултати истраживања показују умерено прооксидативно дејство нандролон-деcanoата, било у седентарним условима, било у комбинацији са физичком активношћу, при чему хронична физичка активност вероватно повећава капацитет ензима антиоксидационе заштите. Ова студија је објављена у часопису категорије M23 (*Mol Cell Biochem*. 2016 Jan;411(1-2):95-105).

У студији под називом „Overtraining does not induce oxidative stress and inflammation in blood and heart of rats“ аутори су испитивали ефекте различитих режима пливања на вредности цитокина и параметре оксидационог стреса у крви и изолованом срцу пацова. Резултати наведене студије указују на позитивне ефекте умереног вежбања на редокс равнотежу у крви и срцу, као и да учестало вежбање, чији интензитет остаје у оквиру умереног, нема негативне ефекте. Ова студија је објављена у часопису категорије M23 (Physiol Res. 2016 Mar 14;65(1):81-90).

У студији под називом „The effects of N-acetylcysteine on cisplatin-induced changes of cardiodynamic parameters within coronary autoregulation range in isolated rat hearts“ аутори су испитивали ефекте комбиноване, хроничне примене N-ацетилцистеина и цисплатине на кардиотоксичност изазвану цисплатином мерењем коронарног протока, кардиодинамских параметара, биомаркера оксидационог стреса и морфолошких промена у изолованом срцу пацова. Примена N-ацетилцистеина је смањењем оксидационог оштећења, смањила оштећење миокарда изазвано цисплатином. Ова студија је објављена у часопису категорије M21 (Toxicol Lett. 2016 Feb 3;242:34-46).

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

[1] Sreјovic I, Jakovljevic V, Zivkovic V, Barudzic N, Radovanovic A, Stanojlovic O, Djuric DM. The effects of the modulation of NMDA receptors by homocysteine thiolactone and dizocilpine on cardiodynamics and oxidative stress in isolated rat heart. Mol Cell Biochem. 2015 Mar;401(1-2):97-105. M23 – 3 бода

[2] Barudzic N, Turjacanin-Pantelic D, Zivkovic V, Selakovic D, Sreјovic I, Joksimovic J, Djuric DM, Jakovljevic VLj. The effects of cyclooxygenase and nitric oxide synthase inhibition on oxidative stress in isolated rat heart. Mol Cell Biochem. 2013 Sep;381(1-2):301-11. M23 – 3 бода

[3] Zivkovic V, Djuric D, Turjacanin-Pantelic D, Marinkovic Z, Stefanovic D, Sreјovic I, Jakovljevic V. The effects of cyclooxygenase and nitric oxide synthase inhibition on cardiodynamic parameters and coronary flow in isolated rat hearts. Exp Clin Cardiol. 2013;18(2):e102-10. M23 – 3 бода

[4] Zivkovic V, Jakovljevic V, Pechanova O, Sreјovic I, Joksimovic J, Selakovic D, Barudzic N, Djuric DM. Effects of DL-Homocysteine Thiolactone on Cardiac Contractility, Coronary Flow, and Oxidative Stress Markers in the Isolated Rat Heart: The Role of Different Gasotransmitters. Biomed Res Int. 2013;2013:318471. M23 – 3 бода

[5] Misić MM, Jakovljević VL, Bugarcic ZD, Zivković VI, Srejić IM, Barudžić NS, Đurić DM, Novokmet SS. Platinum Complexes-Induced Cardiotoxicity of Isolated, Perfused Rat Heart: Comparison of Pt(II) and Pt(IV) Analogues Versus Cisplatin. *Cardiovasc Toxicol*. 2015 Jul;15(3):261-8. M22 – 5 бодова

[6] Stojanović Tosić JT, Jakovljević VLj, Zivković VV, Srejić IM, Valdević ZJ, Radovanović DS, Đurić DM, Ahmetović ZK, Perić DB, Čanković MB, Jovanović MS, Đorđević DZ. Biphasic response of cardiodynamic adaptations to swimming exercise in rats. *Gen Physiol Biophys*. 2015 Jul;34(3):301-10. M23 – 3 бода

[7] Paspalj D, Nikić P, Savić M, Đurić D, Šimanić I, Zivković V, Jeremić N, Srejić I, Jakovljević V. Redox status in acute ischemic stroke: correlation with clinical outcome. *Mol Cell Biochem*. 2015 Aug;406(1-2):75-81. M23 – 3 бода

[8] Maja Jevđević, Maja Jovanović, Nevena Jeremić, Marija Čanković, Jovana Jeremić, Vladimir Živković, Ivan Srejić, Dragan Đurić and Vladimir Jakovljević. Acute effects of nandrolone decanoate on oxidative stress in isolated rat heart. *Arch Biol Sci, Belgrade*, 2015; 67(1): 331-337. M23 – 3 бода

[9] Jeremić N, Petković A, Srejić I, Zivković V, Đurić D, Jakovljević V. Effects of ischemia and omeprazole preconditioning on functional recovery of isolated rat heart. *Rev Bras Cir Cardiovasc*. 2015 Mar-Apr;30(2):266-75. M23 – 3 бода

[10] Nikolić T, Zivković V, Jevđević M, Đurić M, Srejić I, Đurić D, Jeremić N, Đurić D, Bolević S, Jakovljević V. The effects of chronic administration of nandrolone decanoate on redox status in exercised rats. *Mol Cell Biochem*. 2016 Jan;411(1-2):95-105. M23 – 3 бода

[11] Stanojević D, Jakovljević V, Barudžić N, Zivković V, Srejić I, Parežanović Ilić K, Čubrilo D, Ahmetović Z, Perić D, Rosić M, Radovanović D, Đorđević D. Overtraining does not induce oxidative stress and inflammation in blood and heart of rats. *Physiol Res*. 2016 Mar 14;65(1):81-90. M23 – 3 бода

[12] Rosić G, Selaković D, Joksimović J, Srejić I, Zivković V, Tatalović N, Orescanin-Dusić Z, Mitrović S, Ilić M, Jakovljević V. The effects of N-acetylcysteine on cisplatin-induced changes of cardiodynamic parameters within coronary autoregulation range in isolated rat hearts. *Toxicol Lett*. 2016 Feb 3;242:34-46. M21 – 8 бодова

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

Наслов докторске дисертације и урађеног истраживања се поклапају.

Докторска дисертација др Ивана Срејовића, написана је на 177 страна и садржи следећа поглавља: Увод, Циљеве истраживања, Материјал и методе, Резултате, Дискусију,

Закључке и Литературу. Рад садржи 60 табела и 30 графикана, док је у поглављу "Литература" цитирано 326 библиографских јединица из домаћих и иностраних стручних публикација.

У уводном делу кандидат је, цитирајући релевантну литературу, детаљно објаснио улогу NMDA рецептора у организму, као и њихову структуру, састав субјединица, регулацију NMDA рецептора и њихове агонисте и антагонисте. Посебна пажња је посвећена досадашњим сазнањима о улози NMDA рецептора у кардиоваскуларном систему, као и улози хомоцистеина у њиховој активацији. Такође је детаљно објашњена регулације процеса оксидације и редукције у организму, као и механизми настајања оксидационог оштећења.

Након јасно дефинисаних циљева истраживања и хипотеза студије, који се поклапају са онима одобреним приликом пријаве тезе, кандидат је детаљно описао методологију извођења истраживања. Материјал и методе рада детаљно су и прецизно написани, и поклапају се са подацима изнетим у пријави тезе. Ово поглавље реализовано је кроз следеће делове: 1) „Експериментални модел“, 2) „Експериментални протокол“ у оквиру кога је детаљно описан начин извођења експеримената, наведене све супстанце и њихове дозе које ће бити коришћене у истраживању, начин жртвовања животиња, као и етички аспекти извођења студије, 3) „Биохемијске анализе“ где је објашњен начин извођења биохемијских анализа, 4) „Статистичка обрада података“, 5) „Материјал“ где су наведени реагенси који се користе при извиђењу експеримената и биохемијских анализа. У студији су коришћени пацови *Wistar albino* соја подељени у 16 експерименталних група (15 животиња у групи): 1) контролна група (перфузија комплексним Крепс-Хенселејтовим физиолошким раствором), 2) апликација DL-хомоцистеин тиолактон хидрохлорида ($10 \mu\text{mol/l}$), 3) апликација глицина ($100 \mu\text{mol/l}$), 4) апликација глутамата ($100 \mu\text{mol/l}$), 5) ко-апликација глицина ($100 \mu\text{mol/l}$) и глутамата ($100 \mu\text{mol/l}$), 6) апликација МК801 ($50 \mu\text{mol/l}$), 7) апликација мемантин-хидрохлорида ($100 \mu\text{mol/l}$), 8) апликација ифенпродил-тартарата ($1 \mu\text{mol/l}$), 9) апликација *N*-метил-D-аспартат (NMDA) ($100 \mu\text{mol/l}$), 10) ко-апликација МК-801 ($50 \mu\text{mol/l}$) и глицина ($100 \mu\text{mol/l}$), 11) ко-апликација МК-801 ($50 \mu\text{mol/l}$) и глутамата ($100 \mu\text{mol/l}$), 12) ко-апликација МК801 ($50 \mu\text{mol/l}$), глутамата ($100 \mu\text{mol/l}$) и глицина ($100 \mu\text{mol/l}$), 13) апликација верапамила ($3 \mu\text{mol/l}$), 14) ко-апликација верапамила ($3 \mu\text{mol/l}$) и глицина ($100 \mu\text{mol/l}$), 15) ко-апликација верапамила ($3 \mu\text{mol/l}$) и глутамата ($100 \mu\text{mol/l}$), 16) ко-апликација верапамила ($3 \mu\text{mol/l}$), глицина ($100 \mu\text{mol/l}$) и глутамата ($100 \mu\text{mol/l}$). Срца пацова су постављана на *Langendorff* апарат, и после успостављања стабилног срчаног рада, који подразумева непромењене вредности коронарног протока након више узастопних мерења и вредности кардиодинамских параметара које се одржавају на приближно истом нивоу, у периоду од око 25 минута, створени су услови за

испитивање функције изолованог срца. Преко инфузионе пумпе се убације супстанца растворена у Крепс-Хенселејтовом раствору, чији се ефекат на срце испитује.

У коронарном венском ефлуенту спектрофотометријски су мерени параметри оксидативног стреса (супероксид анјон радикал (O_2^-), водоник пероксид (H_2O_2), азот-моноксид у облику нитрита (NO_2^-), индекс липидне пероксидације (TBARS).

Резултати студије приказани су табеларно ($n=60$) и графички ($n=30$), праћени адекватним текстуалним објашњењима. У првом делу овог поглавља приказани су ефекти испитиваних супстанци на кардиодинамске параметре и коронарни проток, док су у другом делу приказани ефекти на биомаркере оксидационог стреса.

Добијени резултати услед примене глутамата и глицина, као коагониста NMDA рецептора, појединачно, при чему нису настале значајне промене у вредностима кардиодинамских параметара и оксидационог стреса, и током њихове ко-апликације, при чему су настале значајне промене, указују на чињеницу да активација NMDA рецептора има битну улогу у регулацији функције срца. Слични закључци су могли да се добију анализом осталих резултата током примене агониста (DL-хомоцистеин тиолактон хидрохлорид, *N*-метил-D-аспартат) и антагониста (МК-801, ифенпродил-тартарат, мемантин-хидрохлорид) NMDA рецептора и антагониста калцијумских канала (верапамил), као и њиховом комбинованом применом са глутаматом и глицином. Добијени резултати су анализирани и поређени са резултатима досадашњих истраживања и сазнањима до којих са на основу тих истраживања дошло. Такође су предложени потенцијални разлози неусаглашености са резултатима досадашњих истраживања, указано је на недостатке истраживања и предложена су нова истраживања у наредном периоду.

Након сумирања главних резултата и закључака студије, кандидат је прецизно навео све референце коришћене у припреми и реализацији дисертације.

На основу претходно изнетих чињеница, Комисија сматра да завршена докторска дисертација кандидата др Ивана Срејовића под насловом „Ефекти модулације *N*-метил-D-аспартатних рецептора на изолованом срцу пацова“, по обиму и квалитету израде у одговара пријављеној теми дисертације.

2.5. Научни резултати докторске дисертације

Најзначајнији резултати истраживања садржани су у следећим закључцима:

1. Имајући у виду да апликација глутамата и глицина појединачно није изазвала промене у вредностима кардиодинамских параметара, као ни промене у динамици ослобађања биомаркера оксидационог стреса, за разлику од њихове комбиноване апликације, при

чему су се вредности кардиодинамских параметара смањиле, а оксидационог стреса повећале, може да се закључи да прекомерна активација NMDA рецептора изазива поремећај у функционисању миокарда и индукцију оксидационог стреса.

2. Узимајући у обзир значај калцијума за функцију срца, као и његов утицај на продукцију реактивних врста кисеоника и азота, претпостављени механизам настајања наведених промена вероватно подразумева поремећај хомеостазе калцијума, пошто су NMDA рецептори знатно пропустљивији за калцијумове јоне у односу на друге јоне.
3. Анализирајући резултате примене МК-801, као блокатора NMDA рецептора, и верапамила, као блокатора калцијумских канала L-типа, самостално и у комбинацији са глутаматом и/или глицином, уочава се да се најмање промене налазе у групама где се МК-801 или верапамил примењују у комбинацији са глутаматом и глицином. Услед тога, намеће се закључак да активација NMDA рецептора, и последични улазак извесне количине калцијума у ћелије срца модификује утицај МК-801 и верапамила на срце.
4. Примена *N*-метил-D-аспартата није узроковала значајне промене вредности кардиодинамских параметара, као ни динамике ослобађања биомаркера оксидационог стреса, а имајући у виду чињеницу да ни самостална примена глутамата није изазвала никакве промене, закључује се да је за активацију NMDA рецептора у срцу на овом експерименталном моделу, неопходно истовремено применити агонисте обе субјединице NMDA рецептора.
5. Примена DL-хомоцистеин тиолактон хидрохлорида има негативне инотропне и хронотропне ефекте, а такође смањује и коронарни проток, услед чега се закључује да је овај, могуће најтоксичнији метаболит хомоцистеина, потентнији активатор NMDA рецептора, чијом активацијом испољава своја нежељена дејства у кардиоваскуларном систему.
6. Примена мемантин хидрохлорида, као некомпетитвног антагонисте NMDA рецептора, и ифенпродил тартарата, као негативног алостерног модулятора NMDA рецептора, изазива смањење вредности кардиодинамских параметара и смањење вредности појединих биомаркера оксидационог стреса, што опет наводи на закључак да поремећај хомеостазе калцијума, у овом случају смањење концентрације калцијума, вероватно представља механизам који посредује, како у активацији, тако и у инхибицији NMDA рецептора.

2.6. Примењивост и корисност резултата у теорији и пракси

Имајући у виду значај NMDA рецептора у физиолошким и патофизиолошким процесима у нервном систему, студија доприноси разумевању улоге ових рецептора у регулацији хомеостатских процеса у кардиоваскуларном систему. Студија, такође, даје смернице за евентуална даља истраживања и дизајнирање експерименталних протокола за детаљније испитивање улоге NMDA рецептора у кардиоваскуларном систему, како унутар физиолошких граница, тако и у специфичним патолошким стањима. Резултати студије, у комбинацији са резултатима претходних истраживања, имају своје место у клиничкој примени, како у оквиру превенције, тако и у терапији кардиоваскуларних поремећаја.

2.7. Начин презентирања резултата научној јавности

Резултати истраживања публиковани су у часописима са СЦИ листе, као и на међународним конгресима.

ЗАКЉУЧАК

Комисија за оцену и одбрану завршене докторске дисертације кандидата др Ивана Срејовића под насловом „Ефекти модулације *N*-метил-*D*-аспартатних рецептора на изолованом срцу пацова“ на основу свега наведеног, сматра да је истраживање у оквиру тезе засновано на савременим сазнањима и прецизно осмишљеној методологији, и да је адекватно и прецизно спроведено. Добијени резултати су прегледни, јасни, добро продискутовани и дају значајан допринос у решавању актуелне и недовољно проучаване и третиране проблематике.

Комисија сматра да ова докторска дисертација кандидата др Ивана Срејовића, урађена под менторством проф. др Владимира Јаковљевића, представља оригинални научни допринос и од великог је научног и практичног значаја за разумевање улоге NMDA рецептора у кардиоваскуларном систему, као и ефекте њихове активације и инхибиције.

Комисија са задовољством предлаже Наставно-научном већу Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу да докторска дисертација под називом „Ефекти модулације *N*-метил-*D*-аспартатних рецептора на изолованом срцу пацова“ кандидата др Ивана Срејовића буде позитивно оцењена и одобрена за јавну одбрану.

ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ:

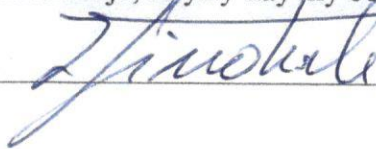
1. Проф. др Гвозден Росић, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Физиологија, председник;



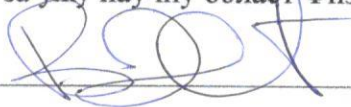
2. Проф. др Драган Ђурић, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Београду за ужу научну област Физиологија, члан;



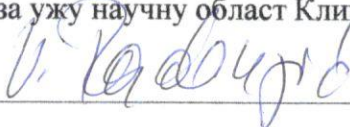
3. Проф. др Жарко Финдерле, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Љубљани, Република Словенија, за ужу научну област Физиологија, члан;



4. Доц. др Владимир Живковић, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Физиологија, члан;



5. Проф. др Весела Радоњић, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Клиничка фармација, члан;



Крагујевац, 26. 07. 2016.