

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ  
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА  
У КРАГУЈЕВЦУ

ПРИМЉЕНО:			
Орг.јед.	Број	Датум	Врх.једност
05	11752/3-3	10.10.17	

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ  
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА  
НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ

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 08.09.2017. године, одлуком бр. IV-03-829/54 формирана је Комисија за оцену и одбрану завршене докторске дисертације под називом „Ефекти Pt(II) комплекса на контрактилност, коронарни проток и оксидативни стрес изолованог срца пацова” кандидата Исидоре Милосављевић, у следећем саставу:

1. проф. др Владимир Јаковљевић, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Физиологија*, председник;
2. проф. др Живадин Бугарчић, редовни професор Природно-математичког факултета Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Неорганска хемија*, члан;
3. проф. др Драган Ђурић, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Београду за ужу научну област *Физиологија*, члан;
4. проф. др Зорица Вујић, редовни професор Фармацеутског факултета Универзитета у Београду за ужу научну област *Фармацеутска хемија*, члан;
5. доц. др Јована Богојески, доцент Природно-математичког факултета Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Неорганска хемија*, члан.

Комисија је прегледала и проучила докторску дисертацију Исидоре Милосављевић 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 Исидоре Милосављевић под називом „Ефекти Pt(II) комплекса на контрактилност, коронарни проток и оксидативни стрес изолованог срца пацова”, урађена под менторством проф. др Слободана Новокмета, ванредног професора Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Фармацеутска биотехнологија, представља оригиналну научну студију која се бави испитивањем ефеката Pt(II) комплекса, као потенцијално нових антитуморских агенаса, на функцију миокарда и коронарну циркулацију, као и на промене у оксидо-редукционом статусу срца. Кандидат је у својој докторској дисертацији наведеној проблематици приступио на јединствен и оригиналан начин.

Приликом терапијске примене цисплатине јавља се акутна и кумулативна кардиотоксичност која подразумева: електрокардиографске промене, ангину, акутни инфаркт миокарда, хипертензију, хипотензију, аритмије, миокардитис, кардиомиопатије и конгестивну срчану слабост. Цисплатина изазива кардиотоксичност тако што директно остварује токсично дејство на кардиомиоците или доводи до појачане продукције слободних радикала и настанка оксидационог стреса и повећаног ризика за настанак тромбоза. На основу претходно изнесених чињеница циљеви овог истраживања били су: евалуација ефеката акутне администрације различитих доза аналога цисплатине на срчани мишић и коронарну циркулацију изолованог срца пацова, испитивање ефеката ових комплекса на параметаре оксидационог стреса и утврђивање хистолошких промена насталих на срчаном мишићу.

У истраживању су коришћени двовалентни комплекси платине са носећим етилендиаминским, диаминоциклохексанским и терпиридинским лигандом и цисплатина као референтна супстанца. Узимајући у обзир чињеницу да комплекси платине који се данас користе у клиничкој пракси (цисплатина, карбоплатина, оксалиплатина) имају различиту потентност и способност да изазову нежељена дејства, ми смо одабрали различите аналоге цисплатине да испитамо њихов утицај на коронарну циркулацију и функцију миокарда. Поменути аналози се разликују у погледу структуре, хемијске реактивности, растворљивости, фармакокинетице и системске токсичности. Сходно

наводима из литературе да је степен оштећења срца пропорционалан примењеној дози цисплатине у истраживању су коришћене три различите дозе сваког од испитиваних комплекса.

Показано је да промена неодлазећених лиганада доводи до промене у потентности комплекса да изазове кардиотоксичност. Тачније да увођење јако липофилних и волуминозних лиганада као што је 2,2':6',2''-терпиридин доводи до повећања кардиотоксичности комплекса, као и да супституција аминолиганда диаминоетиленским лигандом утиче на смањење реактивности комплекса што доводи и до последичног смањења потенцијала овог комплекса да доведе до кардиотоксичности.

## **2.2. 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 „CoBSON“, уз коришћење одговарајућих кључних речи: „cisplatin“, „cisplatin analogues“, „isolated perfused rat heart“, „oxidative stress“ и „platinum complexes“ нису пронађене студије сличног дизајна и методолошког приступа. Сходно наведеном, Комисија констатује да докторска дисертација кандидата Исидоре Милосављевић под називом „Ефекти Pt(II) комплекса на контрактилност, коронарни проток и оксидативни стрес изолованог срца пацова“ представља резултат оригиналног научног рада.

## **2.3. Преглед остварених резултата рада кандидата у одређеној научној области**

### **А. Лични подаци**

Исидора М. Милосављевић (рођено Стојић), магистар фармације, тренутно је студент треће године докторских академских студије на Факултету медицинских наука, Универзитета у Крагујевцу. У новембру 2015. године пријавила докторску тезу под називом „Ефекти Pt(II) комплекса на контрактилност, коронарни проток и оксидациони стрес изолованог срца пацова“. Запослена је на Факултету медицинских наука, Универзитета у Крагујевцу од 2012. године, академско звање - сарадник у звању асистента за ужу научну област фармацеутска биотехнологија. Активно се бави научно

истраживачким радом у Лабораторији за кардиоваскуларну физиологију Факултета медицинских наука.

Кандидат је аутор више оригиналних научних радова индексираних на *SCI* листи, а резултати рада наведеног под редним бројем 1 саставни су део докторске дисертације, чиме је кандидат испунио услов за одбрану докторске дисертације.

У истраживању под називом „Cisplatin and cisplatin analogues perfusion through isolated rat heart: The effects of acute application on oxidative stress biomarkers“ у коме је кандидат први аутор представљен је део резултата саме докторске дисертације. Циљ овог истраживања је био испитивање и поређење ефеката цисплатине, као референтне супстанце, и њених аналога са *dach* и *terpy* лигандима на оксидациони статус изолованог срца пацова. Резултати овог истраживања су показали да платина са терпиридинским лигандом има најмањи ефекат на активност ензима антиоксидационе заштите, липидну пероксидацију и експресију хемоксигеназе 1, што може да допринесе развоју нових аналога платине са нижим прооксидационом потенцијалом. Резултати овог истраживања су публиковани у часопису категорије **M23** (Mol Cell Biochem. 2017; doi: 10.1007/s11010-017-3132-8)

У студији под називом „The effects of verapamil and its combinations with glutamate and glycine on cardiodynamics, coronary flow and oxidative stress in isolated rat heart“ испитивани су ефекти модулације N-метил-D-аспартатних рецептора у изолованом срцу пацова. Испитивани су ефекти верапамила, као болкатора L-типа калцијумских канала, уз истовремену апликацију глутамата и/или глицина као коагониста N-метил-D-аспартатних рецептора. На основу резултата овог истраживања закључује се да активација N-метил-D-аспартатних рецептора омогућава улазак извесне количине калцијума, чиме се делимично потиру ефекти верапамила. Резултати овог истраживања су публиковани у часопису категорије **M22** (J Physiol Biochem. 2017; 73:141–153)

У студији под називом „The effects of zofenopril on cardiac function and pro-oxidative parameters in the streptozotocin-induced diabetic rat heart“ испитивана је улога ренин-ангиотензин-алдостерон система, као једног од главних модулатора хипергликемије, код пацова са хемијски индукованим дијабетесом. Испитивана је улога зофеноприла, као инхибитора ангиотензин-конвртујућег ензима, на кардиодинамске параметре и биомаркере оксидационог стреса код пацова са дијабетесом. Примена зофеноприла је благо редуковала

промене индуковане дијабетесом. Резултати овог истраживања су публиковани у часопису категорије **M23** (Mol Cell Biochem. 2017; 426:183–193)

У студији под називом „Effects of atorvastatin and simvastatin on oxidative stress in dietinduced hyperhomocysteinemia in Wistar albino rats: a comparative study“ поређени су ефекти аторвастатина и симвастатина на биомаркере оксидационог стреса код пацова са различитим облицима хиперхомоцистеиније. Симвастатин је редуковао вредности супероксид анјон радикала и индекса липидне пероксидације, при чему је испољио значајније ефекте на оксидациони статус у поређењу са аторвастатином. Резултати овог истраживања су публиковани у часопису категорије **M23** (Mol Cell Biochem. 2017; doi: 10.1007/s11010-017-3099-5).

У истраживању под називом „The effects of cisplatin and its Pt(II) analogue on oxidative stress of isolated rat heart“ испитиван је ефекат етилендиаминског комплекса Pt(II) на кардиодинамске параметре и оксидациони статус изолованог срца пацова. Циљ истраживања је био испитивање кардиотоксичности етилендиаминског комплекса Pt(II) применом растућих доза почев од  $10^{-8}$  до  $10^{-4}$  mol/L током 30 минута. Резултати овог истраживања су публиковани у часопису категорије **M51** (Ser J Exp Clin Res. 2016; 17(1): 15-20).

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

1. **Stojic IM**, Zivkovic VI, Srejovic IM, Nikolic TR, Jeremic NS, Jeremic JN, Djuric DM, Jovicic N, Radonjic KG, Bugarcic ZD, Jakovljevic VLJ, Novokmet SS. Cisplatin and cisplatin analogues perfusion through isolated rat heart: the effects of acute application on oxidative stress biomarkers. Mol Cell Biochem. 2017; doi: 10.1007/s11010-017-3132-8. **M23**
2. **Stojic I**, Srejovic I, Zivkovic V, Jeremic N, Djuric M, Stevanovic A, Milanovic T, Djuric D, Jakovljevic V. The effects of verapamil and its combinations with glutamate and glycine on cardiodynamics, coronary flow and oxidative stress in isolated rat heart. J Physiol Biochem. 2017; 73:141–153. **M22**
3. Ristic P, Srejovic I, Nikolic T, **Stojic I**, Ristic D, Zivkovic V, Jakovljevic VL. The effects of zofenopril on cardiac function and pro-oxidative parameters in the streptozotocin-induced diabetic rat heart. Mol Cell Biochem. 2017; 426(1-2):183-193. **M23**

4. Nikolic T, Zivkovic V, Srejovic I, **Stojic I**, Jeremic N, Jeremic J, Radonjic K, Stankovic S, Obrenovic R, Djuric D, Jakovljevic V. Effects of atorvastatin and simvastatin on oxidative stress in diet-induced hyperhomocysteinemia in Wistar albino rats: a comparative study. *Mol Cell Biochem.* 2017 Jun 15. doi:10.1007/s11010-017-3099-5. **M23**
5. **Stojic I**, Zivkovic V, Srejovic I, Jeremic N, Jakovljevic V, Djuric D, Novokmet S. The effects of cisplatin and its Pt II analogue on oxidative stress of isolated rat heart. *Ser J Exp Clin Res.* 2016; 17(1):15-20. **M51**

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

Сprovedено истраживање у потпуности је усклађено са пријављеном темом докторске дисертације. Циљеви истраживања и примењена методологија идентични су са одобреним у пријави тезе. Докторска дисертација Исидоре Милосављевић садржи следећа поглавља: Увод, Циљеви и хипотезе, Материјал и методе, Резултати, Дискусија, Закључци и Литература. Написана је на 227 страна и има 72 табеле, 47 графикона и 116 слика. Поглавље Литература садржи 257 цитираних библиографских јединица 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 испитиваним комплексима платине, фармаколошким особинама цисплатине, оксидационом стресу и карактеристикама кардиоваскуларног система..

Циљеви и хипотезе истраживања јасно су изложени и дефинисани у складу са одобреним приликом пријаве тезе. Кандидат је у свом раду намеравао да утврди утицај примене аналога цисплатине на функцију и коронарни проток изолованог срца пацова, као и да утврди потенцијалну улогу оксидационог стреса у развоју кардиотоксичности.

Материјал и методологија рада су детаљно и прецизно формулисани и подударају се са одобреним приликом пријаве тезе. Истраживање је спроведено *ex vivo*, на изолованим срцима пацова, употребом Лангендорфове методе ретроградно перфундованог срца сисара. Помоћу сензора пласираног у леву комору мерени су кардиодинамски параметри, а коронарни проток је мерен флоуметријски. У узорцима коронарног венског ефлуента мерени су биомаркери оксидационог стреса: индекс липодне пероксидације (мерен као TBARS), супероксид ањон радикал, нитрити и водоник пероксид. На попречним

пресецима срца утврђене су хистолошке промене настале након акутне апликације комплекса.

Резултати истраживања су систематично приказани и добро документовани табелама (укупно 71), сликама (укупно 89) и графиконима (укупно 47). Показано је да терпиридински комплекс платине(II) има испољава најнегативнији ефекат на параметре срчане функције и коронарни проток, што није праћено адекватним променама у вредностима биомеркера оксидационог стреса. Етилендиамински комплекс платине(II) има најмање штетан ефекат у поређењу са свим осталим испитиваним аналозима цисплатине. На основу добијених резултата може да се закључи да физичко-хемијске карактеристике (нарочито природа неодлазећих лиганата) платинских комплекса утичу на кардиотоксичност.

У поглављу „Дискусија“ детаљно су објашњени резултати истраживања, тако што је појединачно образложена повезаност сваког од испитиваних аналога цисплатине са праћеним исходом. Добијени резултати упоређени су и са литературним подацима других аутора из ове области, уз истовремено указивање на велику разноликост резултата истраживања повезаних са темом спроведеног истраживања. Коментари резултата су јасни и садржајни, а начин приказивања података чини их прегледним и разумљивим.

На основу претходно изнетих чињеница, Комисија сматра да завршена докторска дисертација кандидата Исидоре Милосављевић под називом „Ефекти Pt(II) комплекса на контрактилност, коронарни проток и оксидативни стрес изолованог срца пацова”, по обиму и квалитету израде у потпуности одговара пријављеној теми дисертације.

## **2.5. Научни резултати докторске дисертације**

На основу резултата истраживања може да се закључи да цисплатина, у све три испитиване дозе, изазива оштећење функције срца, пре свега срчане фреквенције и систолног притиска, а један од потенцијалних механизма је индукција оксидационог стреса. Са друге стране етилендиамински комплекс Pt(II) узрокује мању продукцију слободних радикала, а самим тим и мање оштећење миокарда, а сличне ефекте је испољио и диаминоциклохесански комплекс Pt(II). Насупрот томе, терпиридински комплекс Pt(II) је узроковао најоучљивије промене у функционисању срца, што није праћено променама у

## ЗАКЉУЧАК

Комисија за оцену и одбрану завршене докторске дисертације кандидата Исидоре Милосављевић под називом „Ефекти Pt(II) комплекса на контрактилност, коронарни проток и оксидативни стрес изолованог срца пацова” 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 Исидоре Милосављевић, под менторством проф. др Слободана Новокмета, представља оригинални научни и практични допринос у развоју нових антитуморских лекова са мање наглашеним нежељеним ефектима.

Комисија са задовољством предлаже Наставно-научном већу Факултета Медицинских наука Универзитета у Крагујевцу да докторска дисертација под називом „Ефекти Pt(II) комплекса на контрактилност, коронарни проток и оксидативни стрес изолованог срца пацова“, кандидата Исидоре Милосављевић буде позитивно оцењена и одобрена за јавну одбрану. На жалост, због смрти поч. Проф. др Живадина Бугарчића, који је изненада преминуо неколико дана након формирања Комисије од стране Стручног већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу, овај извештај ће бити потписан од стране 4 (четири) члана Комисије



**ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ:**

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

*Владимир Јаковљевић*

---

**проф. др Живадин Бугарчић**, редовни професор Природно-математичког факултета  
Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Неорганска хемија*, члан

**проф. др Драган Ђурић**, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у  
Београду за ужу научну област *Физиологија*, члан

*Драган Ђурић*

---

**проф. др Зорица Вујић**, редовни професор Фармацеутског факултета Универзитета у  
Београду за ужу научну област *Фармацеутска хемија*, члан

*Зорица Вујић*

---

**доц. др Јована Богојески**, доцент Природно-математичког факултета Универзитета у  
Крагујевцу за ужу научну област *Неорганска хемија*, члан

*Јована Богојески*

---

У Крагујевцу, 18.09.2017. године