

Година	18. 08. 2020		
Орг. јед.		Број	Број лист
05	6488/		

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 15.07.2020. године, одлуком број IV-03-473/31 формирана је Комисија за оцену и одбрану завршене докторске дисертације под називом „Утицај хроничног прекондиционирања инхибиторима фосфодиестеразе 1 самостално и у комбинацији са физичком активношћу на функционални опоравак изолованог срца пацова” кандидата Јелене Ристић, у следећем саставу:

1. Проф. др Душан Ђурић, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Клиничка фармација*, председник;
2. Проф. др Славољуб Јовић, ванредни професор Факултета ветеринарске медицине Универзитета у Београду за ужу научну област *Физиологија*, члан;
3. Проф. др Владимир Живковић, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Физиологија*, члан.

Комисија је прегледала и проучила докторску дисертацију кандидата Јелене Ристић 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 Јелене Ристић под називом „Утицај хроничног прекондиционарања инхибиторима фосфодиестеразе 1 самостално и у комбинацији са физичком активношћу на функционални опоравак изолованог срца пацова”, урађена под менторством проф. др Марка Фолића, редовног професора Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, представља оригиналну научну студију која се бави истраживањем ефеката примене инхибитора фосфодиестеразе 1 и програмиране физичке активности на функционални опоравак изолованог срца пацова.

Редовна физичка активност умереног интензитета се сматра неопходном здравственом мером као основном нефармаколошке терапије кардиоваскуларних болести. Лекови из групе инхибитора фосфодиестеразе (енгл. *PhosphoDiEsterase Inhibitors*, PDEI) се користе у терапији кардиоваскуларних болести, али и у различитим студијама да би се расветлили недовољно познати аспекти њиховог деловања. Сматра се да примена ових лекова као фармаколошких агенаса за прекондиционарање миокарда може представљати моћну стратегију за терапију и превенцију акутног облика кардиоваскуларних болести као што је акутни инфаркт миокарда. Физичка активност *per se* представља такође један од начина прекондиционарања миокарда, као потенцијалне превентивне нефармаколошке терапије кардиоваскуларних болести. Механизам настанка оксидационог стреса након прекондиционарања миокарда PDEI односно умереном физичком активношћу још увек није разјашњен, а посебно нису расветљени молекуларни елементи редокс система индуковани њиховим комбинованим деловањем.

Циљ ове студије је био да процени ефекте PDEI на кардиодинамске параметре и системски редокс статус, након фармаколошког и физичког прекондиционарања миокарда.

Прекондиционарање PDEI инхибиторима и тренингом умереног интензитета повећавају параметре контрактилности срца. Примењена комбинација фармаколошког третмана и физичке активности смањила је ослобађање про-оксиданаса и продукте њиховог деловања као и побољшала активност ензима антиоксидационе заштите, тиме превенирајући оксидациони стрес.

На основу добијених резултата закључује се да физички тренинг умереног интензитета довољног трајања самостално или у комбинацији са PDE1 инхибиторима доводи до развијања позитивних протективних адаптивних механизма који се манифестују смањењем оксидационог стреса и побољшањем хемодинамских параметара.

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 „KoBSON“, уз коришћење одговарајућих кључних речи: „*phosphodiesterase inhibitors*“, „*moderate intensity training*“, „*redox status*“, „*cardiodynamic parameters*“, и „*coronary flow*“ нису пронађене студије сличног дизајна и методолошког приступа. Сходно наведеном, Комисија констатује да докторска дисертација кандидата Јелене Ристић под називом „Утицај хроничног прекондиционирања инхибиторима фосфодиестеразе I самостално и у комбинацији са физичком активношћу на функционални опоравак изолованог срца пацова“ представља резултат оригиналног научног рада.

2.3. Преглед остварених резултата рада кандидата у одређеној научној области

А. Лични подаци

Др Јелена Ристић је рођена у Скопљу, Северна Македонија 1975. године. Основну и средњу школу завршила је у Београду са одличним успехом. Медицински факултет Универзитета у Београду завршила је 2001. године са просечном оценом 8,86. Магистрирала је 2007. године из области клиничке фармакологије са темом под називом „Утицај алкохола и екстракта мелисе (*Melittis melissophyllum*) на развој оксидативног стреса у јетри пацова изложених биодинамичком стресу позитивног (+Gz) убрзања“ на Медицинском факултету Универзитета у Приштини са седиштем у Косовској Митровици. 2009. године стекла је звање специјалисте Фармацеутске медицине на Медицинском факултету Универзитета у Београду, а 2012. године и звање специјалисте клиничке фармакологије на Медицинском факултету Универзитета у Београду. Докторске академске студије на Факултету медицинских наука Универзитета у Крагујевцу уписала је 2015.

године на изборном подручју Експериментална и примењена физиологија са спортском медицином.

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. **Ristic J**, Folic M, Radonjic K, Rosic MI, Bolevich S, Alisultanovich OI, Dragic N, Andjic M, Jeremic J, Milosavljevic I, Zivkovic V, Jakovljevic V. Preconditioning with PDE1 Inhibitors and Moderate-Intensity Training Positively Affect Systemic Redox State of Rats. *Oxid Med Cell Longev*. 2020;2020:6361703. **M21**
2. **Ristic J**, Nikolic T, Jeremic J, Stojic I, Janicijevic-Hudomal S, Popovic M, Arsic-Komljenovic G, Srejovic I, Zivkovic V. The impact of positive acceleration (+Gz) on antioxidant capacity and histopathological alterations in different organs and tissues in rats. *Ser J Exp Clin Res*. 2017;18(3):203-12. **M51**
3. Lalovic D, Vranic A, Jeremic J, Stanojevic D, Bolevich S, **Ristic J**, Cikiriz N, Pesic D, Zivkovic V, Jakovljevic V. The influence of “Sneznik-1/79” mineral water on anthropometric, functional and biochemical parameters of professional basketball players: role of oxidative stress. *Ser J Exp Clin Res*. 2020. doi: 10.2478/sjecr-2020-0015. **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 кандидата Јелене Ристић садржи следећа поглавља: Увод, Циљеви и хипотезе, Материјал и методе, Резултати, Дискусија, Закључци и Литература. Написана је на 157 страна и има 67 графикона, 14 табела и 22 слике. Поглавље Литература садржи 218 цитираних библиографских јединица из иностраних и домаћих стручних публикација.

У уводном делу и теоретском разматрању, кандидат је на јасан и прецизан начин и цитирајући релевантну литературу изложио актуелна сазнања о исхемијској болести срца и

патофизиологији исхемије миокарда, оксидациониом стресу и функција ендотела у патофизиологији исхемијске болести срца, као и фармаколошким методама прекондиционарања и инхибиторима фосфодиестераза.

Циљеви и хипотезе истраживања јасно су изложени и дефинисани у складу са одобреним приликом пријаве тезе. Кандидат је у свом раду намеравао да испита улоге инхибитора фосфодиестеразе 1 у прекондиционарању миокарда са посебним освртом на улогу физичке активности као модела нефармаколошког прекондиционарања срчаног мишића на функцију миокарда и коронарну циркулацију, улоге биомаркера оксидационог оштећења и улоге одабраних ензимских и неензимских параметара антиоксидационе заштите организма.

Материјал и методологија рада су прецизно формулисани и подударaju се са одобреним приликом пријаве тезе. Истраживање је дизајнирано као експериментална студија на пацовима *Wistar albino* соја. Након адаптације животиња и детерминисања интензитета тренинга, животиње су 8 недеља у трајању од 60 минута биле подвргнуте тренингу на тредмил траци пет пута у току недеље. Шесте недеље од почетка тренинга, ова група је подељена на 4 подгрупе, при чему је прва подгрупа била контролна, односно није била подвргнута фармаколошком прекондиционарању, док су преостале три групе биле подвргнуте фармаколошком прекондиционарању (интраперитонеална инјекција одговарајућег инхибитора фосфодиестеразе 1) у трајању од 3 недеље. Срчана функција испитивана је помоћу Лангендорфове технике изолованог срца сисара. Из узорка плазме и коронарног венског ефлуента одређивале су се вредности маркера оксидативног стреса (NO_2^- , O_2^- , TBARS, H_2O_2), а из узорака лизата еритроцита вредности антиоксидативних ензима (CAT, SOD, GSH).

Резултати истраживања су систематично приказани табелама (укупно 12), графиконима (укупно 67) и сликама (укупно 12). У условима физичке утренираности пацова, сва три инхибитора фосфодиестеразе 1 (никардипин, винпоцетин и нимодипин) повећавају параметре контрактилности, са доминантнијим повећањем максималне и минималне стопе раста притиска у левој комори као и систолног притиска након примене винпоцетина и нимодипина. Значајан пораст срчане фреквенце и коронарног протока корелира са применом нимодипина у односу на контролну групу.

У поглављу „Дискусија“ детаљно су објашњени резултати истраживања, тако што су образложени ефекти прекондиционарања миокарда тренингом и различитим инхибиторима фосфодиестеразе (PDE1) на кардиодинамске параметре, вредности маркера оксидационог стреса и елемената антиоксидационе заштите и морфометријске промене мишићног ткива срца и скелетног мишића.

На основу претходно изнетих чињеница, Комисија сматра да завршена докторска дисертација кандидата Јелене Ристић под називом „Утицај хроничног прекондиционарања инхибиторима фосфодиестеразе 1 самостално и у комбинацији са физичком активношћу на функционални опоравак изолованог срца пацова“, по обиму и квалитету израде у потпуности одговара пријављеној теми дисертације.

2.5. Научни резултати докторске дисертације

1. У условима физичке утренираности пацова, сва три инхибитора фосфодиестеразе 1 (никардипин, винпоцетин и нимодипин) повећавају параметре контрактилности, са доминантнијим повећањем максималне и минималне стопе раста притиска у левој комори као и систолног притиска након примене винпоцетина и нимодипина. Значајан пораст срчане фреквенце и коронарног протока корелира са применом нимодипина у односу на контролну групу
2. Винпоцетин и никардипин се одликују “тахикардичним” особинама, а нимодипин вазодилаторним ефектима.
3. Физички тренинг у комбинацији са PDE1 инхибиторима потенцира њихове фармаколошке ефекте на кардиодинамику.
4. Нимодипин доминантно делује на контрактилност крвних судова срца јер као 1,4-дихидропиридински блокатор калцијумских канала стабилизује волтажно зависне канале за калцијум Л-типа и тиме превенира контракцију мишићних ћелија и последничну вазоконтракцију.
5. У редокс равнотежи обе методе прекондиционарања остварују подједнаку улогу и то смањењем нивоа липидне пероксидације и повећањем нивоа нитрита.
6. Физички тренинг умереног интензитета адекватног трајања самостално или у комбинацији са PDE1 инхибиторима доводи до развијања позитивних протективних

адаптивних механизма у виду редукције оксидационог стреса и побољшања одбрамбених способности организма.

2.6. Примењивост и корисност резултата у теорији и пракси

Добијени резултати истраживања дају оригиналан и веома важан допринос разумевању механизма деловања инхибитора фосфодиестеразе 1, као и могућностима њихиве примене и удруженог деловања са физичком активношћу на функцију срца.

2.7. Начин презентирања резултата научној јавности

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

1. **Ristic J, Folic M, Radonjic K, Rosic MI, Bolevich S, Alisultanovich OI, Draginic N, Andjic M, Jeremic J, Milosavljevic I, Zivkovic V, Jakovljevic V. Preconditioning with PDE1 Inhibitors and Moderate-Intensity Training Positively Affect Systemic Redox State of Rats. Oxid Med Cell Longev. 2020;2020:6361703. M21**

ЗАКЉУЧАК

Комисија за оцену и одбрану завршене докторске дисертације кандидата Јелене Ристић под називом „Утицај хроничног прекондиционирања инхибиторима фосфодиестеразе 1 самостално и у комбинацији са физичком активношћу на функционални опоравак изолованог срца 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 Јелене Ристић, под менторством редовног професора Марка Фолића, представља оригинални научни допринос у разумевању инхибитора фосфодиестеразе 1 и њиховог комбиновања са физичком активношћу на кардиоваскуларни систем.

Комисија са задовољством предлаже предлаже Наставно-научном већу Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу да докторска дисертација под називом „Утицај хроничног прекондиционирања инхибиторима фосфодиестеразе 1 самостално и у комбинацији са физичком активношћу на функционални опоравак изолованог срца пацова”, кандидата Јелене Ристић буде позитивно оцењена и одобрена за јавну одбрану.

ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ:

Проф. др Душан Ђурић, редовни професор Факултета медицинских наука
Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Клиничка фармација*, председник

Проф. др Славољуб Јовић, ванредни професор Факултета ветеринарске медицине
Универзитета у Београду за ужу научну област *Физиологија*, члан

Проф. др Владимир Живковић, ванредни професор Факултета медицинских наука
Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Физиологија*, члан

У Крагујевцу, 16.07.2020. године