

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА
НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА

ПРЕДСЕДНИК	25.07.17
Организација	Датум и вредност
05	9067/1-1

**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 13.07.2017. године, одлуком бр. IV-03-713/14 формирана је Комисија за оцену и одбрану завршене докторске дисертације под називом „Ефекти хиперхомоцистеинемije на функцију миокарда, коронарну циркулацију и редокс статус изолованог срца пацова: улога инхибитора хидроксиетил-глутарил коензим А (HMG-CoA) редуктазе” кандидата Тамаре Николић, 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 Марко Фолић, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Клиничка фармација*, члан;
3. Проф. др Драган Ђурић, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Београду за ужу научну област *Физиологија*, члан;
4. Доц. др Милан Радовановић, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Интерна медицина*, члан;
5. Проф. др Зорица Јовановић, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Патолошка физиологија*, члан;

Комисија је прегледала и проучила докторску дисертацију др Тамаре Николић 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 Тамаре Николић под називом „Ефекти хиперхомоцистеинемije на функцију миокарда, коронарну циркулацију и редокс статус изолованог срца пацова: улога инхибитора хидроксиметил-глутарил коензим А (HMG-COA) редуктазе”, урађена под менторством доц. др Владимира Живковића, доцента Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Физиологија, представља оригиналну научну студију која се бави испитивањем улоге инхибитора хидроксиметил-глутарил коензим А (HMG-COA) редуктазе на промене у функционисању миокарда, коронарне циркулације и редокс равнотеже изазване хиперхомоцистеинемijом.

Хомоцистеин, сулфхидрилна аминокиселина, представља интермедијерни продукт нормалне биосинтезе аминокиселине метионина и цистеина. Хомоцистеин је циљна тачка три важна метаболичка пута, који се углавном одигравају у јетри: ресинтеза S-аденозилхомоцистеина кроз реверзну активност S-аденозилхомоцистеин хидролазе; реметилација метионина помоћу фолат/B₁₂-зависног/независног пута; и трансулфурација до цистатиона. Хомоцистеин је означен као значајан маркер васкуларне болести. Верује се да хиперхомоцистеинемija доводи до оштећења ендотела ћелија, смањење флексибилности крвних судова и измене процеса хемостазе. Утицај хомоцистеина на развој кардиоваскуларних болести остварује посредством различитих механизма, испољавањем негативних ефеката на васкуларни ендотел и глатке мишићне ћелије са последичним променама у субклиничкој структури и функцији. Неки од претпостављених механизма ових ефеката укључују пролиферацију васкуларних глатких мишићних ћелија, ендотелну дисфункцију, оксидативна оштећења, повећање и синтеза колагена али и погоршање артеријског зида еластичног материјала.

Оксидациони стрес представља један од битних фактора са утицајем на ендотелну функцију, а наведено је неколико механизма којима хомоцистеин индукује оксидативни стрес: хомоцистеин аутооксидација, NADPH-оксидаза up-regulation, хомоцистеином-индукована редукција у L-аргинин систему, хомоцистеином-индукована акумулација

асиметричног диметиларгинина, инхибиција ензимске активности антиоксиданата у ћелијама.

Статини су компетитивни инхибитори HMG-CoA редуктазе, који узрокују смањену синтезу холестерола у јетри. Инхибиција хепатичне синтезе холестерола резултира смањењем холестерола у ендоплазматском ретикулуму, а што има за последицу смањен прелазак регулаторног стерол-елемента за везивање протеина (SREBPs) из ендоплазматског ретикулума у голџијев апарат, где се разлаже под утицајем протеаза до активних транскрипционих фактора. SREBPs се онда премешта до једра, где сада настаје повећана експресија гена, укључујући и HMG-CoA редуктазе и најважније, експресију LDL рецептора. Претпоставка је да статини могу повећати продукцију азот монооксида, делом помоћу *cr*-регулације ендотелијалне азот монооксид синтетазе (eNOS), што посматрамо као нелипидни (плеиотропни) ефекат статина. Обзиром да је стање хиперхомоцистеинемije стање повишене производње реактивних кисеоничних и азотних врста, остаје непознаница како примена статина утиче на редокс статус у нормолипемичким условима и да ли је у таквим стањима оправдана примена статина у терапијским дозама. Поред тога, поставља се и питање ефикасности статина у третману срчаних болести, као и питање бенефита терапије статинима у најранијим фазама кардиоваскуларне болести.

Анализом резултата овог истраживања закључује се да инхибитори HMG-CoA редуктазе остварују позитивно дејство на кардиоваскуларни систем, снижавањем оксидационог стреса и повећањем антиоксидативне способности;

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: „*hyperhomocysteinemia*“, „*statins*“, „*oxidative stress*“, „*homocysteine*“, „*reactive oxygen species*“ и „*HMG-CoA reductase inhibitors*“, нису пронађене студије сличног дизајна и методолошког приступа. Сходно наведеном, Комисија констатује да докторска дисертација кандидата др Тамаре Николић под називом „Ефекти хиперхомоцистеинемije на функцију миокарда, коронарну циркулацију и редокс статус

изолираног срца пацова: улога инхибитора хидроксиетил-глутарил коензим А (HMG-CoA) редуктазе” представља резултат оригиналног научног рада.

2.3. Преглед остварених резултата рада кандидата у одређеној научној области

А. Лични подаци

Др Тамара Николић је рођена 14.8.1985. године у Новом Пазару, Република Србија. Медицински факултет Универзитета у Крагујевцу уписала је школске 2004/2005. године, а завршила 29.12.2010. године, са просечном оценом 8,16. У периоду од 2005. до 2007. радила је као студент-сарадник на предмету Физиологија у оквиру лабораторије која се бави научно-истраживачким радом из области клиничке експерименталне физиологије.

У периоду од новембра 2012. до маја 2014. радила је као лекар опште праксе у Дому здравља „Нови Пазар“. Школске 2015/2016. године први пут је уписала трећу годину студија на Докторским академским студијама Факултета медицинских наука у Крагујевцу на изборном подручју Клиничка и експериментална физиологија са спортском медицином. Усмени докторски испит је положила 14.07.2015. године са оценом 9 (девет).

Активно се бавим научно-истраживачким радом у Лабораторији за кардиоваскуларну физиологију Института ФМН и стални члан истраживачке групе која се бави бројним научним пројектима у оквиру ове лабораторије. Одлуком број IV-03-340/9 дана 11.05.2016. године Веће за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу дало је сагласност на извештај комисије о оцени научне заснованости теме докторске тезе под називом “Ефекти хиперхомоцистеинемије на функцију миокарда, коронарну циркулацију и редокс статус изолираног срца пацова: улога инхибитора хидроксиетил-глутарил коензим-А (HMG-CoA) редуктазе”. Учесник домаћих и међународних конгреса. На 2nd European Section Meeting of the International Academy of Cardiovascular Sciences (IACS) одржане у октобру 2015. године освојила II награду за најбољу постер презентацију. Члан Српског лекарског друштва, Друштва физиолога Србије.

Од 11. јуна 2014. године запослена на Факултету медицинских наука као сарадник у настави за ужу научну област Клиничка фармација.

Кандидат је аутор више оригиналних научних радова и први аутор у једном раду објављеном у часопису индексираним 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 „Effects of atorvastatin and simvastatin on oxidative stress in dietinduced hyperhomocysteinemia in Wistar albino rats: a comparative study“ у коме је кандидат први аутор представљен је део резултата саме докторске дисертације. Циљ овог истраживања је био да се испитају промене у редокс равнотежи током хиперхомоцистеинемije и упореде ефекти аторвастатина и симвастатина на вредности испитиваних биомаркера оксидационог стреса. На основу резултата овог истраживања закључује се да симвастатин има јачи антиоксидациони потенцијал у односу на аторвастатин. Резултати овог истраживања су публиковани у часопису категорије **M23** (Mol Cell Biochem. 2017; doi: 10.1007/s11010-017-3099-5)

У студији под називом „The effects of chronic administration of nandrolone decanoate on redox status in exercised rats“ испитивани су ефекти хроничне примене нандролон деканоата, синтетског анаболичког стероида, на вредности биомаркера оксидационог стреса у срцу седентерних пацова и пацова подвргнутих физичком тренингу. Резултати ове студије су показали да нандролон деканоат, самостално или у комбинацији са физичком активношћу, има прооксидативни ефекат. Резултати овог истраживања су публиковани у часопису категорије **M52** (Ser J Exp Clin Res. 2016; 17(3): 199-205)

У истраживању под називом „Acute effects of nandrolone decanoate on cardiodynamic parameters in isolated rat heart“ циљ је био испитивање акутне примене нандролон деканоата на кардиодинамске параметре и коронарни проток изилованог срца пацова. Истраживање је показало јасне кардиодепресивне ефекте нандролон деканоата, при чему је највећа примењена концентрација имала најштетнији ефекат на миокард и коронарну циркулацију. Резултати овог истраживања су публиковани у часопису категорије **M23** (Can J Physiol Pharmacol. 2016; 94(10): 1048-1057).

У истраживању под називом „Mesenchymal stem cells protect from acute liver injury by attenuating hepatotoxicity of liver NKT cells in iNOS and IDO dependent manner“ циљ истраживања је био испитивање хепатопротективних ефеката мезенхимских ћелија смањењем оштећења које изазивају NKT ћелије. На основу резултата се закључује да мезенхимске ћелије имају протективно дејство и смањују акутно оштећење јетре

смањењем цитотоксичности NKT ћелија. Резултати овог истраживања су публиковани у часопису категорије **M21** (*J Tissue Eng Regen Med.* 2017; doi: 10.1002/term.2452).

У истраживању под називом „The effects of zofenopril on cardiac function and pro-oxidative parameters in the streptozotocin-induced diabetic rat heart“ у коме је кандидат први аутор представљен је део резултата саме докторске дисертације. Циљ овог истраживања је био да се испита акутни ефекат зофеноприла, као блокатора *ACE*, на кардиодинамске параметре и биомаркере оксидационог стреса на изолованим срцима пацова са дијабетесом индукованим стрептозотоцином. Показано је да хипергликамија услед примене стрептозотоцина изазива оштећење функције миокарда и да зофеноприл изазива благо побољшање функције миокарда. Резултати овог истраживања су публиковани у часопису категорије **M23** (*Mol Cell Biochem.* 2017; 426(1-2): 183-193)

У истраживању под називом „Interleukin-6 as possible early marker of stress response after femoral fracture“ у коме је кандидат први аутор представљен је део резултата саме докторске дисертације. Циљ овог истраживања је био да се испитају промене у редокс равнотежи и запаљенском одговору током раних фаза зарастања прелома кука и бутне кости код старијих пацијената након хируршке интервенције. На основу резултата се закључује да се вредности биомаркера оксидационог стреса и *TNF- α* не мењају значајно током раних фаза зарастања, док се вредност *IL-6* значајно повећала првог дана након интервенције. Резултати овог истраживања су публиковани у часопису категорије **M23** (*Mol Cell Biochem.* 2017; 430(1-2): 191-199)

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

1. **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; doi: 10.1007/s11010-017-3099-5. **M23**
2. **Nikolic T**, Zivkovic V, Jevdjevic M, Djuric M, Srejovic I, Djuric D, Jeremic N, Djuric D, Bolevich S, Jakovljevic V. The effects of chronic administration of nandrolone decanoate on redox status in exercised rats. *Mol Cell Biochem.* 2016; 411(1-2): 95-105. **M23**

3. **Nikolic TR**, Zivkovic VI, Srejovic IM, Radovanovic DS, Jeremic NS, Jevdjevic MD, Djuric DM, Jakovljevic VL. Acute effects of nandrolone decanoate on cardiodynamic parameters in isolated rat heart. *Can J Physiol Pharmacol.* 2016; 94(10): 1048-1057. **M23**
4. Gazdic M, Simovic Markovic B, Vucicevic L, **Nikolic T**, Djonov V, Arsenijevic N, Trajkovic V, Lukic ML, Volarevic V. Mesenchymal stem cells protect from acute liver injury by attenuating hepatotoxicity of liver NKT cells in iNOS and IDO dependent manner. *J Tissue Eng Regen Med.* 2017; doi: 10.1002/term.2452. **M21**
5. 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**
6. Pesic G, Jeremic J, **Nikolic T**, Zivkovic V, Srejovic I, Vranic A, Bradic J, Ristic B, Matic A, Prodanovic N, Jakovljevic V. Interleukin-6 as possible early marker of stress response after femoral fracture. *Mol Cell Biochem.* 2017; 430(1-2): 191-199. **M23**

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 др Тамаре Николић садржи следећа поглавља: Увод, Циљеви истраживања, Материјал и методе, Резултати, Дискусија, Закључци и Литература. Написана је на 226 страна и има 23 табеле, 49 графикана и 4 слике. Поглавље Литература садржи 318 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 о метаболизму хомоцистеина, као и поремећајима метаболизма хомоцистеина и последицама наведених поремећаја, улози хиперхомоцистеиније у настајању ендотелне дисфункције и кардиоваскуларних болести, вези између хиперхомоцистеиније и оксидационог стреса и потенцијалној улози инхибитора HMG-CoA редуктазе.

Циљеви и хипотезе истраживања јасно су изложени и дефинисани у складу са одобреним приликом пријаве тезе. Кандидат је у свом раду намеравао да испита ефекте хиперметиониске исхране на функцију микорада, затим ефекте примене симвастатина и

аторвастатина на функцију миокарда, као и да упореди ефекте примене симвастатина и аторвастатина на функцију миокарда и коронарну циркулацију изолованог срца пацова у условима нормалних и повишених вредности хомоцистеина у крви.

Материјал и методологија рада су детаљно и прецизно формулисани и подударају се са одобреним приликом пријаве тезе. Истраживање је дизајнирано као експериментална студија са испитивањем анималног материјала *in vitro*. У циљу изазивања клинички најближег облика хиперхомоцистеинемije животиње су биле подвргнуте исхрани богатој метионином или исхрани богатој метионином без фолата, витамина В₁₂ и В₆ према раније утврђеном протоколу.

Резултати истраживања су систематично приказани и добро документовани табелама (укупно 21) и графиконима (укупно 49). Показано је да хиперхомоцистеинемija узрокује морфометријске карактеристике пацова након 4 недеље трајања, са акцентом на смањење укупне телесне масе при екстремно повишеним вредностима хомоцистеина у крви. Такође, уочава се да су негативни ефекти које хиперхомоцистеинемija остварује на срчани мишић посредовани повећањем реактивних кисеоничних врста и липидне пероксидације као и смањеном способношћу антиоксидативне заштите. Са друге стране инхибитори НМГ-СоА редуктазе остварују позитивно дејство на кардиоваскуларни систем, снижавањем оксидационог стреса и повећањем антиоксидативне способности.

У поглављу „Дискусија“ детаљно су објашњени резултати истраживања, тако што је појединачно образложена повезаност сваког од испитиваних инхибитора НМГ-СоА редуктазе са добијеним променама, као и зависност промена у функционисању миокарда од вредности хиперхомоцистеинемije.

На основу претходно изнетих чињеница, Комисија сматра да завршена докторска дисертација кандидата др Тамаре Николић под називом „Ефекти хиперхомоцистеинемije на функцију миокарда, коронарну циркулацију и редокс статус изолованог срца пацова: улога инхибитора хидроксиметил-глутарил коензим А (НМГ-СОА) редуктазе”, 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 умерена хиперхомоцистеинемija није узроковала смањење контрактилности миокарда, док је

тешка хиперхомоцистеинемија испољила негативно дејство на функцију миокарда и узроковала дијастолну дисфункцију миокарда. Испитивани витамини В комплекса (витамин В₉, В₆, В₁₂) имају есенцијалну улогу и метаболизму хомоцистеина и регулацији нивоа хомоцистеина, односно њихова примена има кардипротективну улогу која се остварује снижавањем хомоцистеина у крви. Симвастатин је показао снажније антиоксидантно дејство у кардиоваскуларном систему у односу на аторвастатин у терапијски еквивалентним дозама.

2.6. Примењивост и корисност резултата у теорији и пракси

Добијени резултати истраживања дају оригиналан и веома важан допринос разумевању улоге испитиваних инхибитора HMG-CoA редуктазе на промене изазване хиперхомоцистеинемијом у кардиоваскуларном систему, чиме се отвара низ могућности за испитивање њихове шире клиничке примене. Такође, резултати овог истраживања доприносе разумевању патофизиолошких збивања која настају услед хронично повишених вредности хомоцистеина.

2.7. Начин презентирања резултата научној јавности

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

1. **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; doi: 10.1007/s11010-017-3099-5. **M23**

ЗАКЉУЧАК

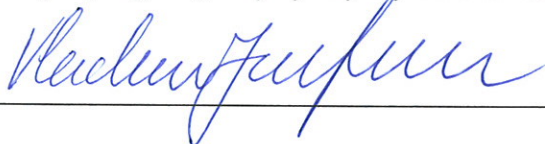
Комисија за оцену и одбрану завршене докторске дисертације кандидата др Тамаре Николић под називом „Ефекти хиперхомоцистеинемije на функцију миокарда, коронарну циркулацију и редокс статус изолованог срца пацова: улога инхибитора хидроксиметил-глутарил коензим А (HMG-COA) редуктазе” сматра да је истраживање 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 др Тамаре Николић, под менторством доц. др Владимира Живковића, представља оригинални научни допринос у испитивању ефеката хиперхомоцистеинемije на кардиоваскуларни систем.

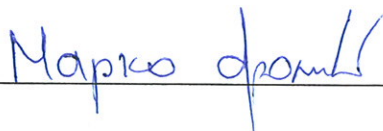
Комисија са задовољством предлаже предлаже Наставно-научном већу Факултета Медицинских наука Универзитета у Крагујевцу да докторска дисертација под називом „Ефекти хиперхомоцистеинемije на функцију миокарда, коронарну циркулацију и редокс статус изолованог срца пацова: улога инхибитора хидроксиметил-глутарил коензим А (HMG-COA) редуктазе“, кандидата др Тамаре Николић 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;



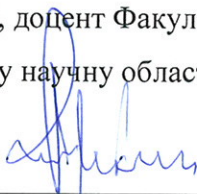
Проф. др Марко Фолић, ванредни професор Факултета медицинских наука
Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Клиничка фармација*, члан;



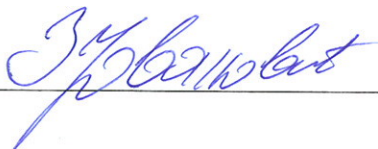
Проф. др Драган Ђурић, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у
Београду за ужу научну област *Физиологија*, члан;



Доц. др Милан Радовановић, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у
Крагујевцу за ужу научну област *Интерна медицина*, члан;



Проф. др Зорица Јовановић, ванредни професор Факултета медицинских наука
Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Патолошка физиологија*, члан;



У Крагујевцу, 14.07.2017. године