

Број:	17.02.2021	РЕСЕТ
05	4677	

**УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА
НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ**

1. Одлука Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу

Одлуком Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу, број IV-03-20/21 од 19.01.2021. године, именовани су чланови комисије за оцену научне заснованости теме докторске дисертације кандидата **Марије Медовић** под називом:

“Ефекти различитих терапијских модалитета на оксидациони статус пацијената са псоријазом“

На основу одлуке Већа за медицинске науке, формирана је комисија у саставу:

1. Доц. др **Невена Јерemiћ**, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Фармацеутска хемија*, председник;
2. Доц. др **Ана Равић Николић**, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Дерматовенерологија*, члан;
3. Доц. др **Марија Стојановић**, доцент Медицинског факултета Универзитета у Београду за ужу научну област *Медицинска физиологија*, члан.

На основу увида у приложену документацију, Комисија подноси Наставно-научном већу Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу следећи

ИЗВЕШТАЈ

Кандидат **Марија Медовић** испуњава све услове предвиђене Законом о високом образовању и Статутом Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за израду докторске дисертације.

2.1. Кратка биографија кандидата

Доктор медицине Марија Медовић, рођена је 06.01.1988. године у Ћуприји, где је завршила основну школу и средњу медицинску школу са одличним успехом. Факултет медицинских наука, Универзитета у Крагујевцу уписала школске 2006/07. године, дипломирала у јулу 2013. године, дужина студирања 6 година и 10 месеци, са просечном оценом 8,33. Школске 2013/14. године уписала докторске академске студије на Факултету медицинских наука у Крагујевцу, на изборном подручју "Експериментална и примењена физиологија са спортском медицином", положила усмени докторантски испит 14.07.2015. године са оценом 9.

Завршила обавезан приправнички стаж и положила стручни испит за доктора медицине априла 2014. године. Од јуна 2014. до децембра 2015. године била на волонтерском стручном усавршавању у Центру за ургентну медицину, амбуланта за хитне интернистичке пријеме и јединица интензивног лечења, Клиничког центра Крагујевац. Од 03.06.2019. на волонтерској специјализацији из области Дерматовенерологија у Центру за дерматовенерологију, Клиничког центра Крагујевац, где је од августа 2020. године запослена као клинички лекар. Од октобра 2020. ангажована као фацитатор на предмету Дерматовенерологија.

Члан је „Удружења Дерматовенеролога Србије“ и члан Лекарске коморе.

Учесник је бројних едукација „Напредни курс практичне дермоскопије“, „Основи практичне дермоскопије“, „Cell Science and Engineering Course“, „Basic Life Support“ и „Advance Life Support“.

Члан је Црвеног Крста Србије од 2007. Од 2008. до 2013. учесник у Хуманитарној организацији „Осмех на дар” (волонтер у прикупљању хуманитарне помоћи, припрема новогодишњих поклона и школског прибора за угрожну децу на Косову и Метохији).

2.2. Наслов, предмет и хипотезе докторске тезе

Наслов: “Ефекти различитих терапијских модалитета на оксидациони статус пацијената са псоријазом“

Предмет: Испитивање и одређивање нивоа оксидационог стреса и капацитета антиоксидационе заштите код пацијената са псоријазом лечених различитим терапијским модалитетима.

Хипотезе:

- 1) Вредности маркера оксидационог стреса значајно су веће код пацијената пре започињања терапије инхибитором IL-17A, инхибитором IL-12 и IL-23, као и Метотрексатом у односу на контролну групу;
- 2) Активност елемената антиоксидационе заштите значајно су ниже код пацијената пре започињања терапије инхибитором IL-17A, инхибитором IL-12 и IL-23, као и Метотрексатом у односу на контролну групу;
- 3) Вредности маркера оксидационог стреса значајно су веће код пацијената пре започињања терапије инхибитором IL-17A, инхибитором IL-12 и IL-23 у односу на стање након уласка у ремисију;
- 4) Вредности маркера антиоксидационе заштите значајно су снижене код пацијената пре започињања терапије инхибитором IL-17A, инхибитором IL-12 и IL-23 у односу на стање након уласка у ремисију;
- 5) Пацијенти лечени моноклонским антителима и имуносупресивном терапијом са вишим вредностима биомаркера оксидационог стреса, а сниженим вредностима антиоксидационе заштите ће касније ући у ремисију;
- 6) Вредности маркера оксидационог стреса значајно су више, а маркера антиоксидационе заштите значајно ниже код пацијената са тежом клиничком формом псоријазе у свим терапијским групама;

- 7) Вредности биомаркера оксидационог стреса су значајно повишене, а система антиоксидационе заштите значајно снижене код пацијената са псоријазом који имају придружене коморбидитете.

2.3. Испуњеност услова за пријаву теме докторске дисертације

Кандидат, Марија Медовић, је објавила рад у целини у часопису категорије M23, у коме је први аутор, чиме је стекла услов за пријаву теме докторске дисертације.

1. **Stojanovic M, Zivkovic V, Srejovic I, Jakovljevic V, Jeremic N, Djuric D.** The role of hydrogen sulfide in homocysteine-induced cardiodynamic effects and oxidative stress markers in the isolated rat heart. *Physiol Int.* 2016;103(4):428-438. **M23**

2.4. Преглед стања у подручју истраживања

Разумевању сложене патофизиолошке основе псоријазе доприносе резултати најновијих истраживања које указују на битну улогу реактивних кисеоничних врста и поремећаја у регулацији оксидо-редукционе равнотеже. У плазми оболелих од псоријазе повећане су вредности маркера оксидационог стреса, док је активност антиоксидационих ензима смањена. Такође, постоји веће оксидационо оштећење у дермалним фибробластима коже која је захваћена псоријатичним променама у поређењу са непромењеним деловима коже. Бројна истраживања код пацијената оболелих од псоријазе указују на улогу пратећих коморбидитета на поремећај равнотеже између оксидационог стреса и антиоксидационих одбрамбених механизма.

Показано је да поремећаји у регулацији Т-ћелија имају битну улогу у патогенези ове болести, јер повећање оксидационог стреса индукује даљу пролиферацију и диференцијацију Th17, Th1 и Th22 ћелија и инхибицију антиинфламацијске активности регулаторних Т лимфоцита. Секреција проинфламацијских цитокина битна је за даљи развој болести, као што су интерлеукин IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-12, IL-17, IL-19, IL-22, IL-23, фактор некрозе тумора алфа (TNF- α), интерферон-гама (IFN- γ) и васкуларни фактор раста ендотела (VEGF), који стимулишу кератиноцитну пролиферацију и ангиогенезу.

У лечењу пацијената оболелих од псоријазе постоје различити терапијски модалитети, укључујући локалне препарате који садрже кортикостероиде, деривате ретиноида, синтетичке аналоге витамина D₃, катран или антралин, затим системски лекови, као што су имunosупресивни агенси и инхибитори калцинеурина (ацитретин и изотретиноин), као и фотохемотерапија (псорален + ултравиолетна А – PUVA) и ултравиолетна Б фототерапија. Међутим, ове терапије имају пролазне куративне ефекте и тешко спречавају рецидив болести, а такође нису погодне за дуготрајну употребу због значајних нежељених ефеката и високих трошкова. Терапутици који циљају TNF- α (етанерцепт, адалимумаб, инфликсимаб), субјединицу p40 IL-12 и IL-23 (устекинумаб) и у новије време IL-17A (секукинумаб, икекинумаб) и IL-17 рецептор (бродалумаб) показују се ефикасним у лечењу псоријазе и смањењу Psoriasis area severity index (PASI) скорa. С друге стране, инхибиција IL-1 α/β , IL-6 и IFN- γ до сада се показала неефикасном.

2.5. Значај и циљ истраживања

Одређивање вредности параметара оксидационог статуса код пацијената са псоријазом који се лече различитим терапијским модалитетима може допринети делимичном разјашњењу механизма дејства примењених лекова, као и прогностичких дилема, односно испитивања утицаја вредности маркера оксидационог стреса и активности система антиоксидационе заштите на брзину постизања и дужину одржавања регресије кожних промена.

Циљеви истраживања подразумевају:

- 1) Одредити ниво оксидационог стреса код пацијената са псоријазом лечених различитим терапијским модалитетима, одређивањем концентрације следећих параметара у узорку крви испитаника: азот моноксид (NO) у форми нитрита (NO₂⁻), водоник пероксид (H₂O₂), супероксид анјон радикал (O₂⁻), и индекс липидне пероксидације мерен као *Thiobarbituric Acid Reactive Substances* (TBARS).
- 2) Одредити активност система антиоксидационе заштите код пацијената са псоријазом лечених различитим терапијским модалитетима, одређивањем концентрације следећих параметара у узорку крви испитаника: супероксид дисмутаза (SOD), каталаза (CAT) и редуковани глутатион (GSH).

- 3) Утврдити значајност разлике нивоа биомаркера оксидационог стреса код пацијената у различитим терапијским групама;
- 4) Утврдити значајност разлике активности елемената антиоксидационе заштите код пацијената у различитим терапијским групама;
- 5) Утврдити значајност разлике нивоа биомаркера оксидационог стреса код пацијената који се лече инхибитором IL-17A и оних који се лече инхибитором IL-12 и IL-23 након 16 недеља, када се очекује улазак у ремисију;
- 6) Утврдити значајност разлике активности елемената антиоксидационе заштите код пацијената који се лече инхибитором IL-17A и оних који се лече инхибитором IL-12 и IL-23 након 16 недеља, када се очекује улазак у ремисију;
- 7) Утврдити значајност разлике нивоа биомаркера оксидационог стреса и активности елемената антиоксидационе заштите код пацијената пре и након 16. недеља терапије метотрексатом
- 8) Испитати корелацију између нивоа биомаркера оксидационог стреса и антиоксидационе заштите и времена постизања ремисије (регресије промена на кожи, PASI \leq 3) код пацијената у различитим терапијским групама
- 9) Испитати степен корелације вредности параметара оксидационог стреса и антиоксидационе заштите према тежини клиничке слике (процењене према PASI (*Psoriasis Area Severity Index*), DLQI (*Dermatology Life Quality Index*), EARP (*Early Arthritis for Psoriatic Patients*), BSA (*Body Surface Area*) скору);
- 10) Испитати степен корелације вредности маркера оксидационог стреса и активности елемената антиоксидационе заштите, тежине клиничке слике и врсте и броја коморбидитета (псоријазни артритис, дијабетес, гојазност, кардиоваскуларне болести).

2.6. Веза истраживања са досадашњим истраживањима

Разумевању сложене патофизиолошке основе псоријазе доприносе резултати најновијих истраживања које указују на битну улогу реактивних кисеоничних врста и поремећаја у регулацији оксидо-редукционе равнотеже. У плазми оболелих од псоријазе повећане су вредности маркера оксидационог стреса, док је активност антиоксидационих ензима смањена. Такође, постоји веће оксидационо оштећење у дермалним фибробластима коже

која је захваћена псоријатичним променама у поређењу са непромењеним деловима коже. Бројна истраживања код пацијената оболелих од псоријазе указују на улогу пратећих коморбидитета на поремећај равнотеже између оксидационог стреса и антиоксидационих одбрамбених механизма.

Показано је да поремећаји у регулацији Т-ћелија имају битну улогу у патогенези ове болести, јер повећање оксидационог стреса индукује даљу пролиферацију и диференцијацију Th17, Th1 и Th22 ћелија и инхибицију антиинфламацијске активности регулаторних Т лимфоцита [8,9]. Секреција проинфламацијских цитокина битна је за даљи развој болести, као што су интерлеукин IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-12, IL-17, IL-19, IL-22, IL-23, фактор некрозе тумора алфа (TNF- α), интерферон-гама (IFN- γ) и васкуларни фактор раста ендотела (VEGF), који стимулишу кератиноцитну пролиферацију и ангиогенезу.

У лечењу пацијената оболелих од псоријазе постоје различити терапијски модалитети, укључујући локалне препарате који садрже кортикостероиде, деривате ретиноида, синтетичке аналоге витамина D₃, катран или антралин, затим системски лекови, као што су имуносупресивни агенси и инхибитори калцинеурина (ацитретин и изотретиноин), као и фотохемотерапија (псорален + ултравиолетна А – PUVA) и ултравиолетна В фототерапија. Међутим, ове терапије имају пролазне куративне ефекте и тешко спречавају рецидив болести, а такође нису погодне за дуготрајну употребу због значајних нежељених ефеката и високих трошкова. Терапутици који циљају TNF- α (етанерцепт, адалимумаб, инфликсимаб), субјединицу p40 IL-12 и IL-23 (устекинумаб) и у новије време IL-17A (секукинумаб, икекинумаб) и IL-17 рецептор (бродалумаб) показују се ефикасним у лечењу псоријазе и смањењу Psoriasis area severity index (PASI) скорa. С друге стране, инхибиција IL-1 α/β , IL-6 и IFN- γ до сада се показала неефикасном.

2.7. Методе истраживања

2.7.1. Врста студије

Клиничка опсервациона студија пресека.

2.7.2. Популација која се истражује

У студију ће бити укључено укупно 60 пацијената, старијих од 18, а млађих од 75 година, различитог пола, хоспитализованих у Центру за Дерматовенерологију, КЦ Крагујевац, са дијагнозом псоријазе, са карактеристичним променама по кожи, код којих су клиничким прегледом или биопсијом коже (код нејасне клиничке слике) искључена друга кожна обољења.

I ГРУПА: 15 пацијената различите старости и пола који су у претходном периоду лечени различитим терапијским протоколима (локална кортикостероидна терапија, UVB фототерапија, Псорален + UVA терапија (PUVA), ретиноиди, имуносупресиви) и који испуњавају услове за примену инхибитора IL-17A а 300mg s.c. по терапијској дози (објашњено касније).

II ГРУПА: 15 пацијената који су у претходном периоду лечени различитим побројаним терапијским протоколима и који испуњавају услове за примену инхибитора IL-12 и IL-23 у дози од 45 или 90 mg s.c. по терапијској дози (објашњено касније).

III ГРУПА: 15 пацијената различите старости и пола са умереном или тешком плак псоријазом, којима је неопходна орална имуносупресивна терапија (Метотрексат – објашњено касније).

КОНТРОЛНА ГРУПА ће се формирати од 15 здравих пацијената различитог узраста и пола који долазе у дерматолошку амбуланту Центра за дерматовенерологију због апликовања течног азота у циљу лечења *verrucae vulgares* или себороичних кератоза.

Критеријуми за укључивање/искључивање из студије су следећи:

Критеријуми за укључивање испитаника у студију:

- 1) постављена дијагноза псоријазе
- 2) потписан формулар информисаног пристанка за учешће у студији
- 3) за пацијенте који ће бити лечени инхибитором IL-17A и инхибитором IL-12 и IL-23, критеријум је умерена или тешка форма псоријазе (одређена према PASI скору, који мора бити већи од 10). Неопходно је да су раније користили неки вид системске терапије (Метотрексат, Ацитретин, Циклоспорин А, PUVA фотохемотерапија), на који имају слаб терапијски одговор или неку врсту нежељене реакције. Употреба сваког

вида терапије (системске и локалне) биће прекинута најмање 4 недеље пре увођења инхибитора интерлеукина.

- 4) за пацијенте којима се планира ординирање имunosупресивне терапије (Метотрексат) умерена до тешка форма псоријазе (одређена према PASI скору, који мора бити већи од 10), који су у ранијем периоду безуспешно лечени топикалним препаратима. Укључени су пацијенти код којих постепеним повећавањем дозе Метотрексата није прекорачена доза од 20 mg недељно

Критеријуми за искључивање испитаника:

- 1) труднице и дојиље
- 2) пацијенти млађи од 18 или старији од 75 година
- 3) пацијенти са активном или латентном туберкулозом
- 4) пацијенти са придруженим малигнитетима
- 5) пацијенти оболели од хепатитиса В и С, као и HIV инфекције
- 6) пацијенти са тешким оштећењем функције јетре
- 7) пацијенти са тешким оштећењем функције бубрега
- 8) пацијенти који су прележали инфаркт миокарда, имају уграђен стент, бајпас, пејсмејкер или вештачку срчану валвулу или који имају нестабилну ангину пекторис
- 9) дијабетичари са нерегулисаном болешћу и развијеним тешким макро или микроангиопатским компликацијама

2.7.3. Узорковање

Узорковање испитаника ће се обавити из популације пацијената са дијагнозом псоријазе који ће бити хоспитализовани у Центру за Дерматовенерологију, КЦ Крагујевац, који испуњавају укључујуће критеријуме, као и из популације пацијената који су дошли на заказане контролне прегледе у дерматолошку амбуланту, Центра за Дерматовенерологију, КЦ Крагујевац. Сваки пацијент ће бити прегледан од стране истраживача ради утврђивања укључујућих и искључујућих критеријума. Пацијенти који испуњавају укључујуће критеријуме ће бити укључени у студију до броја који је прорачунат за величину узорка.

Параметри оксидационог стреса и антиоксидативне заштите биће одређивани спектрофотометријски из плазме и еритроцита. За узорковање крви биће коришћен вакутајнер са цитратним пуфером (3,2% натријум-цитрат; 109 mmol/L). Након узимања, крв се центрифугира на 3000 rpm 10 минута и изваја се плазма а затим се спроводи испирање еритроцита на следећи начин. У односу 1:3 додаје се хладан физиолошки раствор и центрифугира на 3000 обртаја 10 минута. Наведени поступак се понавља 3 пута. Након трећег пута, одстрани се супернатант, издвоји се 1ml еритроцита и дода 3ml хладне дестиловане воде. Тако одвојена плазма и еритроцити чувају се на температури од -20°C до почетка извођења експеримената.

Параметри оксидационог стреса биће одређивани на Институту за кардиоваскуларну физиологију, Факултет медицинских наука, Универзитет у Крагујевцу. Комплетна крвна слика и биохемијске анализе за све пацијенте биће одређиване у Централној лабораторији Клиничког центра у Крагујевцу.

2.7.4. Варијабле

Код пацијената који се хоспитализују због започињања терапије моноклонским антителима и имуносупресивном терапијом, који испуњавају укључујуће критеријуме, првог дана хоспитализације, након комплетног физикалног прегледа и потписивања формулара информисаног пристанка за учешће у студији, биће извршено узимање узорак крви за одређивање вредности студијских варијабли. Исти параметри биће одређивани у 16. недељи терапије инхибитором IL-17A и инхибитором IL-12 и IL-23, када се очекује ремисија болести (PASI ≤ 3). Пацијенти примају терапију према утврђеним клиничким протоколима: инхибитор IL-17A (Секукинумаб) првих 5 доза на 7 дана, након чега следи доза одржавања када примају лек на 4 недеље. Пацијенти који се лече инхибитором IL-12 и IL-23 (Устекинумаб) прве две дозе примају у размаку од четири недеље, након чега следи терапија одржавања на 12 недеља. Пацијенти којима се планира ординирање Метотрексата и који испуњавају укључујуће критеријуме, узорковање ће се вршити пре увођења лека и у 16. недељи од увођења терапије. Пацијентима из контролне групе, испитивани параметри биће одређивани једнократно.

На основу добијених анамнестичких података и прегледа, који поред процене интегритета коже подразумева и мерење телесне тежине, телесне висине, индекса телесне

масе и обима струка, у тренутку узимања узорка истраживачи ће извршити скоровање пацијената према набројаним упитницима.

PASI индекс (*Psoriasis Area Severity Index* - PASI) је индекс који се користи за изражавање тежине псоријазе. DLQI (*Dermatology Life Quality Index* - DLQI) индекс је упитник који садржи десет питања и користи се за мерење утицаја кожне болести на квалитет живота оболеле особе. EARP (*Early Arthritis for Psoriatic Patients*) је упитник који се састоји од 10 питања, и развијен је како би се олакшало постављање дијагнозе псоријатичног артритиса (PsA) и његово разликовање од других облика артритиса. BSA (*Body Surface Area*) је аритметичка средина захваћене површине коже.

На основу добијених анамнестичких података, истраживач ће попунити упитник у форми табеле који садржи следеће податке о пацијенту: године живота, пол, придружене болести, употреба редовне терапије за придружена обољења, податке о врсти и трајању спроведене досадашње терапије за псоријазу.

2.7.5. Снага студије и величина узорка

На основу резултата претходно објављених студија код пацијената са псоријазом код којих су одређивани испитивани параметри извршен је прорачун величине узорка (11,16). При томе је коришћен програм G*Power за статистичка прорачунавања величине групе и коришћени тест за примарне варијабле, Т-тест за два независна узорка, уз $\alpha=0.05$, $\beta=0.2$ (Снага студије 80%) и расподеле испитаника 1:1. Добијено је да је потребно најмање 15 испитаника у сваком појединачном узорку, тако да ће укупан студијски узорак укључити 60 испитаника. Међутим, узели би већи број испитаника, с` обзиром на могућ губитак испитаника из разних разлога током истраживања.

2.7.6. Статистичка обрада података

Статистичка обрада експерименталних података ће се вршити на следећи начин:

Статистичка обрада података би била урађена у програму *IBM SPSS Statistics 22*. Категоријске варијабле би представили у облику процентуалне учесталости, а непрекидне варијабле као средњу вредност \pm стандардна девијација. Расподела непрекидних варијабли би била испитана Колмогоров–Смирновим тестом и под претпоставком да ће бити

нормална, користили би *Independent Samples Test* да израчунамо значајност разлике између ових података. За израчунавање значајности разлике између категоријских варијабли би користили *Chi-Square* тест. Повезаност између испитиваних непрекидних варијабли би биле тестиране Пирсоновом корелацијом, а између испитиваних категоријских варијабли Спирмановом корелацијом. Вредност $p < 0.05$ би сматрали статистички значајном у свим тестовима. Након обраде, резултате би приказали графички и табеларно.

2.8. Очекивани резултати докторске дисертације

Очекује се да резултати студије потврде веће вредности биомаркера оксидационог стреса код пацијената са тежом клиничком сликом (веће вредности скорова у коришћеним упитницима, псоријаза са већим бројем коморбидитета) и њихово смањење након терапије секукинумабом и устекинумабом у фази ремисије. Код испитаника са активнијим механизмима антиоксидационе заштите очекује се блажа клиничка слика и бржи улазак у ремисију. Очекује се да пацијенти лечени биолошком терапијом имају ниже нивое биомаркера оксидационог стреса након спроведене терапије у односу на пацијенте лечене имуносупресивном терапијом.

Резултати који ће се добити из ове студије могу бити од клиничког значаја с обзиром да би указали на потенцијалне механизме којима описани терапијски протоколи постижу протективне ефекте, уједно допринело би бољем разумевању и сагледавању њихових специфичности, што потенцијално може имати утицај на будуће одлуке о избору лечења, јер би се добио увид у брзину постизања и дужину одржавања регресије кожних промена.

2.9. Оквирни садржај докторске дисертације

Имајући у виду значај псоријазе, како у односу на величину популације која је захваћена, тако и у погледу компликација које настају, па самим тим и социоекономски значај ове болести и значај у смислу нарушеног квалитета живота ових пацијената, свако истраживиње које доприноси разумевању физиолошких и патофизиолошких процеса у

псоријази доприноси развијању могућности превенције и лечења. Резултати ове студије могу да помогну бољем разумевању и расветљавању до сада неразјашњених механизма повезаности процеса псоријазе и оксидационог стреса, а самим тим и да буду значајна основа даља испитивања из ове области.

3. Предлог ментора

За коменторе ове докторске дисертације се предлажу доц. др Весна Миличић, доцент Факултета медицинских наука Универзиета у Крагујевцу за ужу научну област Дерматовенерологија, и доц. др Иван Срејовић, доцент Факултета медицинских наука Универзиета у Крагујевцу за ужу научну област Физиологија.

Доц. др Весна Миличић и доц. др Иван Срејовић поседују стручне и научне компетенције које су комплементарне са предметом истраживања и испуњава услове за ментора докторских дисертација у складу са стандардом 9. за акредитацију студијских програма докторских академских студија на високошколским установама.

3.1 Компетентност ментора

Радови доц. др Весне Миличић који су у вези са темом докторске дисертације:

1. Kostić S, Murtezani Z, Andrić Z, Ivanović N, Kozomara Z, Kostić M, Miličić V, Kocić S. Assessment of age related influences on the quality of life of breast cancer patients before and after surgical treatment. *Vojnosanit Pregl* 2018; doi: 10.2298/VSP180629155K.
2. Milicic V, Zivkovic V, Jeremic N, Arsenijevic N, Djuric D, Jakovljevic VLj. Coronary flow and oxidative stress during local anaphylactic reaction in isolated mice heart: the role of nitric oxide (NO). *Mol Cell Biochem.* 2016; 412 (1-2): 221-7.
3. Ravic-Nikolic A, Djurdjevic P, Mitrovic S, Milicic V, Petrovic D. Atrophoderma of Pasini and Pierini associated with extramedullary plasmacytoma. *Clin Exp Dermatol.* 2016; 41(7): 837-9.

4. Ravić-Nikolić A, Mladenović V, Mitrović S, Miličić V, Djukić A, Jovović-Dagović B, Savčić G. Generalized eruptive xanthomas associated with diabetic dyslipidemia. *Eur J Dermatol.* 2014; 24(3): 394-5.
5. Ravić-Nikolić A, Miličić V, Ristić G, Jovović-Dagović B, Mitrović S. Actinic reticuloid presented as facies leonine. *Int J Dermatol.* 2012; 51(2): 234-6.
6. Ravić-Nikolić A, Miličić V, Ristić G, Jovović-Dagović B. Pyoderma gangrenosum associated with Sjögren syndrome. *Eur J Dermatol.* 2009; 19(4): 392-3.

Радови доц. др Ивана Срејовића који су у вези са темом докторске дисертације:

1. Jakovljevic V, Milic P, Bradic J, Jeremic J, Zivkovic V, Srejovic I, Nikolic Turnic T, Milosavljevic I, Jeremic N, Bolevich S, Labudovic Borovic M, Mitrovic M, Vucic V. Standardized *Aronia melanocarpa* Extract as Novel Supplement against Metabolic Syndrome: A Rat Model. *Int J Mol Sci.* 2019; 20(1):6.
2. Bradic J, Jeremic N, Petkovic A, Jeremic J, Zivkovic V, Srejovic I, Sretenovic J, Matic S, Jakovljevic V, Tomovic M. Cardioprotective effects of *Galium verum* L. extract against myocardial ischemia-reperfusion injury. *Arch Physiol Biochem.* 2019:1-8.
3. Jakovljevic B, Nikolic Turnic T, Jeremic N, Savic M, Jeremic J, Srejovic I, Belic B, Ponorac N, Jakovljevic V, Zivkovic V. The impact of high-intensity interval training and moderate-intensity continuous training regimes on cardiodynamic parameters in isolated heart of normotensive and hypertensive rats. *Can J Physiol Pharmacol.* 2019;97(7):631-637
4. Bradic J, Zivkovic V, Srejovic I, Jakovljevic V, Petkovic A, Turnic TN, Jeremic J, Jeremic N, Mitrovic S, Sobot T, Ponorac N, Ravić M, Tomovic M. Protective Effects of *Galium verum* L. Extract against Cardiac Ischemia/Reperfusion Injury in Spontaneously Hypertensive Rats. *Oxid Med Cell Longev.* 2019;2019:4235405.
5. Smigic J, Sabo T, Vranic A, Zivkovic V, Srejovic I, Turnic TN, Milosavljevic I, Poljarevic J, Krivokapic M, Bolevich S, Jakovljevic VL. Chronic effects of platinum(IV) complex and its diamine ligand on rat heart function: comparison with cisplatin. *Mol Cell Biochem.* 2019;458(1-2):89-98.
6. Djuric M, Nikolic Turnic T, Kostic S, Radonjic K, Jeremic J, Petkovic A, Bradic J, Milosavljevic I, Srejovic I, Zivkovic V, Djuric D, Jakovljevic V, Stevanovic P Inhibition

of gasotransmitters production and calcium influx affect cardiodynamic variables and cardiac oxidative stress in propofol-anesthetized male Wistar rats 1. Can J Physiol Pharmacol. 2019;97(9):850-856.

4. Научна област дисертације

Медицина. Изборно подручје: Клиничка и експериментална физиологија са спортском медицином

5. Научна област чланова комисије

1. **Доц. др Невена Јерemiћ**, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Фармацеутска хемија*, председник;
2. **Доц. др Ана Равић Николић**, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Дерматовенерологија*, члан;
3. **Доц. др Марија Стојановић**, доцент Медицинског факултета Универзитета у Београду за ужу научну област *Медицинска физиологија*, члан.

ЗАКЉУЧАК И ПРЕДЛОГ КОМИСИЈЕ

На основу досадашњег научно-истраживачког рада кандидат, Марија Медовић, испуњава све услове за одобрење теме и израду докторске дисертације. Предложена тема је научно оправдана и оригинална, дизајн истраживања прецизно постављен и дефинисан, а научна методологија јасна и прецизна.

Комисија предлаже Научно-наставном већу Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу да прихвати тему докторске дисертације кандидата Марије Медовић, под називом “Ефекти различитих терапијских модалитета на оксидациони статус пацијената са псоријазом“ и одобри њену израду.

ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ

Доц. др Невена Јерemiћ, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Фармацеутска хемија*, председник

N. Jeremic

Доц. др Ана Равић Николић, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Дерматовенерологија*, члан

Ana Ravic Nikolic

Доц. др Марија Стојановић, доцент Медицинског факултета Универзитета у Београду за ужу научну област *Медицинска физиологија*, члан.

Marija Stojanovic

У Крагујевцу, 12.02.2021. године