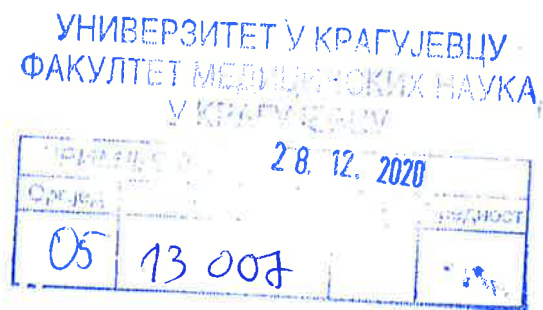


УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА
НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ



1. Одлука Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу

Одлуком Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу, број IV-03-918/38 од 10.12.2020. године, именовани су чланови комисије за оцену научне заснованости теме докторске дисертације кандидата **Невене Драгинић** под називом:

**“Утицај хроничне администрације екстракта матичњака (*Melissa officinalis*,
Lamiaceae) на развој и прогрессију експерименталног аутоимунског миокардитиса
пацова“**

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

1. **Проф. др Владимир Јаковљевић**, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Физиологија*, председник;
2. **Проф. др Биљана Љујић**, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Генетика*, члан;
3. **Проф. др Биљана Божин**, ванредни професор Медицинског факултета Универзитета у Новом Саду за ужу научну област *Фармакогнозија и фитотерапија*, члан.

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

ИЗВЕШТАЈ

Кандидат **Невена Драгинић** 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

Мр фарм Невена Драгинић рођена је 18.02.1993. у Крагујевцу, Република Србија. Завршила је Основну школу „Милутин и Драгиња Тодоровић“ и Другу крагујевачку гимназију као носилац дипломе „Вук Караџић“. Школске 2012/2013 уписала је Факултет медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, Интегрисане академске студије фармације, а дипломирала је 12.07.2017. са просечном оценом 9,65. Добитник је стипендије „Доситеја“ Фонда за младе таленте. Била је учесник SEP (*Student exchange programme*) програма у оквиру ког је провела месец дана летње стручне праксе на Факултету *Collegium medicum* у Бидгошчу, Универзитет Никола Коперникус у Торуну, Пољска. Од 2017. активно се бави научно истраживачким радом у Лабораторији за кардиоваскуларну физиологију којом руководи проф. др Владимир Јаковљевић. Септембра 2017. уписала је Докторске академске студије. Након завршених студија обавила је приправнички стаж и положила стручни испит пред комисијом Министарства здравља у априлу 2018. Од децембра 2018. запослена је као истраживач-приправник Министарства просвете, науке и технолошког развоја и ангажована као фацилитатор на Факултету медицинских наука, ужа научна област Фармацеутска биотехнологија. Била је учесник више домаћих и међународних научних конгреса. Тренутно је студент треће године Докторских академских студија, Факултета медицинских наука, Универзитета у Крагујевцу, изборно подручје – Експериментална и примењена физиологија са спортском медицином. Положила је све програмом предвиђене испите на прве две године докторских студија са просечном оценом 10,00, као и усмени докторски испит са оценом 10 (десет).

2.2. Наслов, предмет и хипотезе докторске тезе

Наслов: “Утицај хроничне администрације екстракта матичњака (*Melissa officinalis*, *Lamiaceae*) на развој и прогресију експерименталног аутоимунског миокардитиса пацова“

Предмет: Карактеризација екстраката матичњака и испитивање ефеката екстракта матичњака са најбољим антиинфламаторним и антиоксидационим способностима на развој и прогресију експерименталног аутоимунског миокардитиса пацова.

Хипотезе:

- Екстракти матичњака испољавају дозно зависни антиоксидациони ефекат
- Екстракти матичњака испољавају дозно зависни антиинфламацијски ефекат на инфламираној шапици пацова
- Хронична администрација матичњака изазива кардиопротекцију код пацова у акутној фази ЕАМ
- Хронична администрација матичњака изазива кардиопротекцију код пацова у хроничној фази ЕАМ
- Кардиопротекција индукована хроничном применом екстракта матичњака подразумева модулацију оксидационог стреса, апоптозе и инфламације

2.3. Испуњеност услова за пријаву теме докторске дисертације

Кандидат, Невена Драгинић, је објавила рад у целини у часопису категорије M51, у коме је први аутор, чиме је стекла услов за пријаву теме докторске дисертације.

Draginic N, Prokic V, Andjic M, Vranic A, Pantovic S. The effects of creatine and related compounds on cardiovascular system. Ser J Exp Clin Res. 2020. doi: 10.2478/sjecr-2019-0066 M51

2.4. Преглед стања у подручју истраживања

Миокардитис представља инфламаторно обољење миокарда, које се карактерише присуством запаљењских инфилтрата неискхемијског порекла у ткиву миокарда повезаних са некрозом и/или дегенерацијом суседних кардиомиоцита. Акутни миокардитис се сматра потенцијално леталном болешћу јер врло често прелази у хроничну фазу и прогредира до дилатационе кардиомиопатије (DCM), стања чији исход може бити трансплантација срца или потпуно пропадање срчане функције. Лечење акутног миокардитиса углавном је ограничено на симптоматску терапију срчане слабости и аритмија, док се аутоимунски giant cell миокардитис може третирати комбинацијом антиинфламаторних и имуносупресивних агенаса са ограниченом ефикасношћу у хроничним облику болести. Стога је потрага за новим и ефикасним терапијским

стратегијама неопходна. Сходно томе, велики број претклиничких студија се спроводи са циљем идентификације иновативних третмана биљног порекла, укључујући и екстракте биљака са високим антиинфламацијским потенцијалом, као и идентификације активних компонената одговорних за кардиопротективни ефекат.

ЕАМ модел мимикује giant cell миокардитис и омогућава проучавање аутоимунских механизма, транзицију миокардитиса у DCM, али и испитивање нових потенцијалних третмана. *Melissa officinalis* (матичњак, лимунска трава) је вишегодишња зељаста биљка ароматичног карактера која припада фамилији Lamiaceae. Сматра се да су за лековита и антиоксидациона дејства ове биљке одговорни су етарско уље, као и фенолна једињења из листа матичњака попут фенолних киселина, углавном деривата хидроксициметне киселине као што је розмаринска киселина. Дугогодишња употреба *M. officinalis* у традиционалној медицини заснива се на седативним, тоничним, антиспазмодичним, карминативним, диуретским својствима, као и повољним ефектима код гастроинтестиналних поремећаја и палпитација.

2.5. Значај и циљ истраживања

Имајући у виду да је миокардитис инфламаторно обољење срца, а да су екстракти матичњака показали антиинфламацијски и кардиопротективни ефекат, примарни циљ овог истраживања био би испитивање кардиопротективних ефеката екстракта ове биљке у моделу експерименталног аутоимунског миокардитиса.

Циљеви истраживања подразумевају:

1. Хемијска карактеризација екстракта матичњака
2. Евалуација и компарација антиоксидационих ефеката примењених доза екстракта матичњака
3. Евалуација и компарација антиинфламацијских ефеката примењених доза екстракта матичњака
4. Евалуација и компарација ефеката хроничне администрације примењених доза екстракта матичњака у моделу ЕАМ на функцију и структуру миокарда у акутној фази

5. Евалуација и компарација ефеката хроничне администрације примењених доза екстракта матичњака у моделу ЕАМ на функцију и структуру миокарда у хроничној фази
6. Евалуација и компарација ефеката хроничне администрације примењених доза екстракта матичњака у моделу ЕАМ на редокс и инфламаторни статус у акутној фази
7. Евалуација и компарација ефеката хроничне администрације примењених доза екстракта матичњака у моделу ЕАМ на редокс и инфламаторни статус у хроничној фази
8. Испитивање потенцијалних механизма кардиопротекције изазване применом матичњака у акутној фази ЕАМ
9. Испитивање потенцијалних механизма кардиопротекције изазване применом матичњака у хроничној фази ЕАМ

2.6. Веза истраживања са досадашњим истраживањима

Лечење акутног миокардитиса углавном је ограничено на симптоматску терапију срчане слабости и аритмија, док се аутоимунски *giant cell* миокардитис може третирати комбинацијом антиинфламаторних и имуносупресивних агенаса са ограниченом ефикасношћу у хроничним облику болести. Сходно томе, велики број претклиничких студија се спроводи са циљем идентификације иновативних третмана биљног порекла, укључујући и екстракте биљака са високим антиинфламацијским потенцијалом, као и идентификације активних компонената одговорних за кардиопротективни ефекат. До сада су потврђени повољни ефекти биоактивних биљних једињења попут куркумина, кверцетина, апигенина, берберина, ресвератрола, олеанолне киселине, катехина, епигалокатехина итд. код аутоимунског миокардитиса. Механизми ових повољних ефеката су различити и подразумевају модулацију оксидационог стреса, супресију апоптозе и фиброзе као и модулацију имунског одговора и концентрације цитокина. *Melissa officinalis* (матичњак, лимунска трава) је вишегодишња зељаста биљка ароматичног карактера која припада фамилији *Lamiaceae*. Фитохемијским испитивањима *M.officinalis* доказано је присуство различитих активних компоненти, укључујући терпене (монотерпени, сесквитерпени и тритерпени) и фенолна једињења (фенолне киселине,

флавоноиди и танини). За лековита и антиоксидациона дејства ове биљке одговорни су старско уље, као и фенолна једињења из листа матичњака попут фенолних киселина, углавном деривата хидроксициметне киселине као што је розмаринска киселина. Дугогодишња употреба *M. officinalis* у традиционалној медицини заснива се на седативним, тоничним, антиспазмодичним, карминативним, диуретским својствима, као и повољним ефектима код гастроинтестиналних поремећаја и палпитација. Кардиопротективни ефекти екстракта матичњака као што су антиаритмогени, хиполипемични и протективни ефекат код исхемијско-реперфузионе повреде миокарда показани су у анималним студијама и могу се повезати са антиоксидационом и антиинфламацијском активношћу ове биљке.

2.7. Методе истраживања

2.7.1. Врста студије

Хронична експериментална студија на материјалу анималног порекла *in vitro* и *in vivo*.

2.7.2. Популација која се истражује

Планирано истраживање би обухватило два дела: (1) испитивање антиоксидационог и антиинфламацијског деловања *M. officinalis*, (2) испитивање кардиопротективног дејства екстракта матичњака у моделу ЕАМ, као и механизме индукованих ефеката.

За испитивање антиоксидационог деловања користиће се *in vitro* методе за одређивање укупног садржаја фенола, флавоноида и укупног антиоксидационог потенцијала, које не подразумевају употребу животиња.

Антиинфламациони потенцијал екстракта одредиће се карагенинским тестом на шапици пацова. У оквиру испитивања антиинфламацијског деловања екстракта користиће се адултни *Dark Agouti* пацови (старости 6-8 недеља, телесне масе 200-250 g). Овај део истраживања обухватио би следеће групе пацова (n=66):

1. Контролна група – животиње *per os* третиране физиолошким раствором (n=6)

2. Контролна група – животиње *per os* третиране индометацином у дози од 8mg/kg (n=6)
3. Прва експериментална група - животиње *per os* третиране воденим екстрактом матичњака (n=18)
4. Друга експериментална група - животиње *per os* третиране етанолним екстрактом матичњака (n=18)
5. Трећа експериментална група – животиње *per os* третиране етанолним мацератом матичњака (n=18)

Свака од експерименталних група биће подељена у 3 подгрупе, у зависности од примењене дозе екстракта (50, 100 или 200 mg/kg дневно *per os*).

У оквиру испитивања кардиопротективних ефеката, као и ефеката на оксидациони стрес и инфламацију користиће се *Dark Agouti* пацови подељени у две контролне и три експерименталне групе.

1. Контролна група, здраве животиње - без третмана (n=16)
2. Група пацова са ЕАМ – без третмана (n=16)
3. Група пацова са ЕАМ - *per os* примена екстракта матичњака у дози од 50 mg/kg (n=16)
4. Група пацова са ЕАМ - *per os* примена екстракта матичњака у дози од 100 mg/kg (n=16)
5. Група пацова са ЕАМ - *per os* примена екстракта матичњака у дози од 200mg/kg (n=16)

Свака група животиња ће бити подељена у две подгрупе у зависности од дужине третмана екстрактом (3 или 6 недеља) и тренутка жртвовања. Наиме, студија ће имати две тачке пресека, прва након 21. дана како би се евалуирали ефекти матичњака у акутној фази ЕАМ, а друга након 42. дана како би се евалуирали ефекти матичњака у хроничној фази ЕАМ.

2.7.3. Узорковање

За хемијску анализу користиће се осушени делови листа матичњака (*Melissae folium*, *Melissa officinalis*, *Lamiaceae* („Биље Борча“). За потребе истраживања правиће се три

екстракта: етанолни мацерат, водени и етанолни екстракти под рефлуксом. У циљу одређивање квалитативног и квантитативног састава екстракта спровешће се HPLC и GC-MS анализа. Такође, анализираће се садржај укупних фенола (*Folin-Ciocalteu* методом) и флавоноида (методом хелирања метала) добијених екстраката, као и антиоксидациона активност коришћењем DPPH теста, одређивањем инхибиције липидне пероксидације у 2 система индукције (Fe/аскорбат и Fe/H₂O₂), одређивањем инхибиције NO радикала и FRAP теста.

Антиинфламацијски потенцијал екстраката процениће се карагенинским тестом инфламиране шапице пацова. Шездесет минута након *per os* примене екстракта/индометацина/ физиолошког раствора, у задњу десну шапицу пацова се убризгава 0,1 ml 0,5% карагенина, а у задњу леву шапицу 0,1 ml физиолошког раствора. Дебљина ткива шапице сваког пацова ће се мерити непосредно пре изазивања инфламације и 1, 2, 3, 4 и 6 часова након инфламације.

На почетку експерименталног протокола (пре индукције ЕАМ) животињама ће се узимати крв из ретроорбиталне вене, а 21. или 42. (у зависности од подгрупе) дана експерименталног периода животиње ће се жртвовати декапитацијом при чему ће се прикупити узорак крви ради одређивања концентрације срчаних ензима тропонина Т и И (сТnТ, сТnI) и креатин-киназе изоформа МБ (СК-МБ). Такође, у истим тренуцима пратиће се и ниво CRP-а.

Ехокардиографија ће се користити за праћење промена у структури и функцији миокарда, као и прогресије болести и процену ефикасности терапије и то 0., 21. и 42. (пред жртвовање) дана експерименталног протокола (*Hewlett-Packard Sonas 5500, Андовер, МА, САД*).

Након завршених експерименталних протокола на инфламираној шапици пацова, као и у акутној и хроничној фази ЕАМ прикупљаће се узорци крви из којих ће се спектрофотометријским методама одређивати биомаркери оксидационог стреса из плазме и из лизата еритроцита.

Маркери инфламације ће се пратити коришћењем *ELISA* методе тј. одређиваће се концентрација цитокина који имају кључну улогу у патогенези аутоимунског миокардитиса на крају експерименталног протокола.

Након завршених експерименталних протокола ткива миокарда ће се прикупљати за PCR и хистолошку анализу.

2.7.4. Варијабле

Антиинфламацијски параметри

Антиинфламацијски потенцијал екстракта процениће се карагенинским тестом инфламиране шапице пацова на основу мерења промена дебљине ткива шапице непосредно пре изазивања инфламације и 1, 2, 3, 4 и 6 часова након инфламације. Дебљина ткива се мери на средини шапице пацова коришћењем дигиталног калипера. Разлике у дебљини ткива између десне и леве шапице третираних наспрам нетретираних пацова служиће као мера постигнутог антиинфламацијског ефекта. Максимални антиинфламацијски ефекат може износити 100%. Након спроведеног карагенинског теста, животиње ће се анестезирати (комбинација кетамина и ксилазина) и жртвовати декапитацијом у циљу прикупљања крви за одређивање параметара редокс статуса животиња.

Биохемијски параметри

На почетку експерименталног протокола (пре индукције ЕАМ) животињама ће се узимати крв из ретроорбиталне вене, а 21. или 42. (у зависности од подгрупе) дана експерименталног периода животиње ће се жртвовати декапитацијом при чему ће се прикупити узорак крви ради одређивања концентрације срчаних ензима тропонина Т и И (сТnТ, сТnI) и креатин-киназе изоформа МБ (СК-МВ). Такође, у истим тренуцима пратиће се и ниво CRP-а.

Испитивање функције срца - in vivo

а) Ехокардиографија ће се користи за праћење промена у структури и функцији миокарда, као и прогресије болести и процену ефикасности терапије и то 0., 21. и 42. (пред жртвовање) дана експерименталног протокола (*Hewlett-Packard Sonas 5500, Андовер, МА, САД*). Пратиће се следеће структурне варијабле:

- IVSd = дебљина зида интервентрикуларног септума на крају дијастоле
- LVIDd = унутрашња димензија леве коморе на крају дијастоле
- LVPWd = дебљина задњег зида леве коморе на крају дијастоле
- IVSs = дебљина зида интервентрикуларног септума на крају систоле

- LVIDs = дебљина зида интервентрикуларног септума на крају систоле
- LVPWs = дебљина задњег зида леве коморе на крају систоле ;
- LVFS = проценат фракционог скраћења леве коморе
- LVEF= ејекциона фракција леве коморе по следећој формули:
- $EF = 100 \times \frac{(LVEDV - LVESV)}{LVEDV}$; $LVESV = \frac{(7 \times LVIDs)}{(2.4 \times LVIDs)}$; $LVEDV = \frac{(7 \times LVIDd)}{(2.4 \times LVIDd)}$

б) Мерење крвног притиска и фреквенце срца животињама биће спроведено неинвазивном *tail cuff* методом 0., 21. и 42. дана, коришћењем манжетне која се поставља на реп пацова и помоћу које се процењује системски крвни притисак (*MRBP-R IITC Life Science Inc., Los Angeles, CA, USA*).

Маркери оксидационог стреса

Након завршених експерименталних протокола на инфламираној шапици пацова, као и у акутној и хроничној фази ЕАМ прикупљаће се узорци крви из којих ће се спектрофотометријским методама одређивати следећи биомаркери оксидационог стреса из плазме: индекс липидне пероксидације - мерен као TBARS, азот моноксид у форми нитрита (NO_2^-), супероксид анјон радикал (O_2^-) и водоник пероксид (H_2O_2). Поред поменутих прооксидационих параметара, одређиваће се активност ензима антиоксидационог система заштите из лизата еритроцита: каталазе (CAT), супероксид дисмутазе (SOD), као и концентрација редукованог глутатиона (GSH).

Маркери инфламације

Маркери инфламације ће се пратити коришћењем *ELISA* методе тј. одређиваће се концентрација цитокина који имају кључну улогу у патогенези аутоимунског миокардитиса и то цитокини карактеристични за Th1 (TNF- α , IL1 β и IL-6,), Th2 (IL-4 и IL-10), Th17 (IL-17 и TGF- β) имунски одговор.

PCR

Ткива миокарда намењена за PCR анализу, чуваће се на -80°C , до момента одређивања релативне експресије гена специфичних гена. Имајући у виду патогенезу аутоимунског миокардитиса, пратиће се релативна експресија гена укључених у оксидациони стрес, апоптозу и инфламацију.

Хистолошка анализа

Након завршеног експерименталног протокола, део срца животиња фиксираће се у 4% фосфатном пуферизованом формалин, а потом калупити у парафину. Калупи са узорцима

тквива срца се секу на секције дебљине 4 μm и потом боје различитим техникама. Хематоксилин/еозин бојење користиће се за процену инфламације, дегенерације и некрозе кардиомиоцита, док ће се *Masson* бојење користити за процену фиброзе. Апоптоза у миокарду процениће се терминалнадеоксинуклеотидил трансфераза посредована dUTP-ом (*Tunel assay*).

2.7.5. Снага студије и величина узорка

Прорачун укупног узорка је заснован на резултатима претходно публикованих студија. За прорачун је коришћен *t*-тест за везани узорак, двоструко, уз претпоставку алфа грешке од 0,05 и снаге студије 0,8 (бета грешка 0,2) и уз коришћење одговарајућег рачунарског програма.

Узимајући у обзир резултате ових студија, укупан број експерименталних животиња *Dark Agouti* је прорачунат на 146. С обзиром да може доћи до искључења неких експерименталних животиња из студије, укупан број животиња прерачунат је на 178.

2.7.6. Статистичка обрада података

За статистичку обраду података користиће се статистички пакет IBM SPSS 25.0 *for Windows*. Испитивање нормалности расподеле утврдиће се тестовима: *Kolmogorov Smirnov* и *Shapiro Wilk* и хистограм и *normal QQ plot*. За тестирање разлика између параметара, у зависности од њихове природе, користиће се Т-тест, *Mann-Whitney* тест, тест упарених узорака, тест независних узорака као и њихови аналогни непараметарски тестови, Фишеров тест апсолутне вероватноће, једнофакторска или двофакторска анализа варијансе. Уколико постоји статистички значајна разлика између група користиће се *Bonferroni* тест како би се испитало између којих група. Вредност $p < 0,05$ сматраће се статистички значајном, а вредност $p < 0,01$ високо статистички значајном.

2.8. Очекивани резултати докторске дисертације

Очекује се да ће хронична конзумација екстраката матичњака показати потенцијално кардиопротективно, антиоксидационо и антиинфламацијско дејство у моделу ЕАМ. Уз то,

захваљујући комплексности дизајна истраживачке студије сматра се да ће се расветлити могући механизми кардиопротекције. Примена биљних екстраката богатих полифенолима и флавоноидима у лечењу кардиоваскуларних болести је у фокусу научних истраживања. Сходно чињеници да су одређена кардиопротективна и антиинфламацијска својства *M. officinalis* већ позната, од великог је значаја испитати ефикасности у другим кардиоваскуларним патологијама. Знајући да пацијенти оболели од аутоимунског миокардитиса имају сужене терапијске опције, а да је ефекат екстракта матичњака у овој патологији неистражен, од великог значаја би било утврдити да ли ова широко распрострањена биљна врста може послужити као адјувантна терапија. Додатни значај ове студије био би расветљавање механизма кардиопротекције индуковане применом екстракта матичњака.

2.9. Оквирни садржај докторске дисертације

Имајући у виду да се акутни миокардитис сматра потенцијално леталном болешћу јер врло често прелази у хроничну фазу и прогредира до дилатационе кардиомиопатије, стања чији исход може бити трансплантација срца или потпуно пропадање срчане функције и да је лечење овог стања углавном ограничено на симптоматску терапију срчане слабости и аритмија, потрага за новим и ефикасним терапијским стратегијама је неопходна. Резултати ове студије могу да помогну бољем разумевању и расветљавању до сада неразјашњених механизма повезаности примене екстракта матичњака и аутоимунског миокардитиса, а самим тим и да буду значајна основа даља испитивања из ове области.

3. Предлог ментора

За ментора ове докторске дисертације се предлаже доц. др Исидора Милосављевић, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Фармацеутска биотехнологија.

Доц. др Исидора Милосављевић поседује 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 Исидоре Милосављевић 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.* 2018 Dec 20;20(1):6. doi: 10.3390/ijms20010006.
2. Milic P, Jeremic J, Zivkovic V, Srejovic I, Jeremic N, Bradic J, Nikolic Turnic T, **Milosavljevic I**, Bolevich S, Bolevich S, Labudovic Borovic M, Arsic A, Mitrovic M, Jakovljevic V, Vucic V. Effects of different dietary regimes alone or in combination with standardized Aronia melanocarpa extract supplementation on lipid and fatty acids profiles in rats. *Mol Cell Biochem.* 2019 Nov;461(1-2):141-150. doi: 10.1007/s11010-019-03597-6.
3. Srejovic I, Zivkovic V, Nikolic T, Jeremic N, **Stojic I**, Jeremic J, Djuric D, Jakovljevic V. Modulation of N-methyl-d-aspartate receptors in isolated rat heart. *Can J Physiol Pharmacol.* 2017 Nov;95(11):1327-1334. doi: 10.1139/cjpp-2017-0056.
4. Vranic A, Simovic S, Ristic P, Nikolic T, **Stojic I**, Srejovic I, Zivkovic V, Jakovljevic V, Djuric D. The acute effects of different spironolactone doses on cardiac function in streptozotocin-induced diabetic rats. *Can J Physiol Pharmacol.* 2017 Nov;95(11):1343-1350. doi: 10.1139/cjpp-2017-0055.
5. Cikiriz N, **Milosavljevic I**, Jakovljevic B, Bolevich S, Jeremic J, Nikolic Turnic TR, Mitrovic M, Srejovic IM, Bolevich S, Jakovljevic V. The influences of chokeberry extract supplementation on redox status and body composition in handball players during competition phase. *Can J Physiol Pharmacol.* 2020 Jul 8. doi: 10.1139/cjpp-2020-0095.
6. Lalovic D, Jakovljevic V, Radoman K, Bradic J, Jeremic N, Vranic A, **Milosavljevic I**, Jeremic J, Srejovic I, Turnic TN, Zivkovic V, Stanojevic D, Bolevich S, Djuric DM. The impact of low mineral content water on cardiac function in diabetic rats: focus on oxidative stress. *Mol Cell Biochem.* 2020 Sep;472(1-2):135-144. doi: 10.1007/s11010-020-03792-w.
7. 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.* 2018 Jan;437(1-2):109-118. doi: 10.1007/s11010-017-3099-5.

8. 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 Feb;426(1-2):183-193.
9. **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 Feb;73(1):141-153. doi: 10.1007/s13105-016-0534-0.
10. Jankovic SM, Jankovic SV, Djuric JM, Folic MM, **Stojic I**. Captopril may influence tone of human oviduct ampulla. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2013 Oct;15(10):760. doi: 10.1111/jch.12160.
11. Jankovic SM, Jankovic SV, Stojadinovic D, Stojadinovic M, Djuric JM, **Stojic I**. Calcitonin Gene-Related Peptide Receptor Blocker Inhibits Spontaneous Activity of Human Ureter. *Pharmacology*. 2015;96(3-4):181-3. doi: 10.1159/000438865.
12. Jankovic SM, Stojadinovic D, Stojadinovic M, Jankovic SV, Djuric JM, **Stojic I**, Kostic M. Angiotensin Receptor Blocker Losartan Inhibits Spontaneous Motility of Isolated Human Ureter. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*. 2016 Dec;41(6):835-838. doi: 10.1007/s13318-015-0298-x.
13. Jeremic J, Nikolic Turnic T, Zivkovic V, Jeremic N, **Milosavljevic I**, Srejovic I, Obrenovic R, Jancic S, Rakocevic M, Matic S, Djuric D, Jakovljevic V. Vitamin B complex mitigates cardiac dysfunction in high-methionine diet-induced hyperhomocysteinemia. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2018 Jul;45(7):683-693. doi: 10.1111/1440-1681.12930.
14. Nikolic Turnic TR, Jakovljevic VL, Djuric DM, Jeremic NS, Jeremic JN, **Milosavljevic IM**, Srejovic IM, Selakovic DV, Zivkovic VI. Efficiency of atorvastatin and simvastatin in improving cardiac function during the different degrees of hyperhomocysteinemia. *Can J Physiol Pharmacol*. 2018 Oct;96(10):1040-1049. doi: 10.1139/cjpp-2018-0102.
15. Nikolic Turnic T, Arsic A, Vucic V, Petrovic S, Ristic-Medic D, Zivkovic V, Srejovic I, Jeremic J, Radonjic T, **Milosavljevic I**, Bolevich S, Bolevich S, Djuric D, Jakovljevic V. Hydroxymethylglutaryl Coenzyme a Reductase Inhibitors Differentially Modulate Plasma Fatty Acids in Rats With Diet-Induced-Hyperhomocysteinemia: Is ω -3 Fatty Acids Supplementation Necessary? *Front Physiol*. 2019 Jul 16;10:892. doi: 10.3389/fphys.2019.00892.
16. Govoruskina N, Jakovljevic V, Zivkovic V, **Milosavljevic I**, Jeremic J, Bradic J, Bolevich S, Omarov IA, Djuric D, Radonjic K, Andjic M, Dragicin N, Stojanovic A, Srejovic I. The Role of Cardiac N-Methyl-D-Aspartate Receptors in Heart Conditioning-

Effects on Heart Function and Oxidative Stress. *Biomolecules*. 2020 Jul 16;10(7):1065. doi: 10.3390/biom10071065.

17. Radoman K, Zivkovic V, Nikolic T, **Stojic I**, Raicevic D, Jeremic J, Srejovic I, Jakovljevic V. Differences between α -linolenic and linoleic acid supplementation on the redox status and cardiodynamic parameters of male and female Wistar albino rats. *Arch Biol Sci*. 2018;70(2):223-231 <https://doi.org/10.2298/ABS170810038R>
18. Jeremic JN, Jakovljevic VL, Zivkovic VI, Srejovic IM, Bradic JV, **Milosavljevic IM**, Mitrovic SL, Jovicic NU, Bolevich SB, Svistunov AA, Tyagi SC, Jeremic NS. Garlic Derived Diallyl Trisulfide in Experimental Metabolic Syndrome: Metabolic Effects and Cardioprotective Role. *Int J Mol Sci*. 2020 Nov 30;21(23):E9100. doi: 10.3390/ijms21239100.

4. Научна област дисертације

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

5. Научна област чланова комисије

1. **Проф. др Владимир Јаковљевић**, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Физиологија*, председник;
2. **Проф. др Биљана Љујић**, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Генетика*, члан;
3. **Проф. др Милан Петронијевић**, ванредни професор Медицинског факултета Универзитета у Новом Саду за ужу научну област *Фармакогнозија и фитотерапија*, члан.

4. ЗАКЉУЧАК И ПРЕДЛОГ КОМИСИЈЕ

На основу досадашњег научно-истраживачког рада кандидат, Невена Драгинић, 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 Невене Драгинић, под називом “Утицај хроничне администрације екстракта матичњака (*Melissa officinalis*, *Lamiaceae*) на развој и прогресију експерименталног аутоимунског миокардитиса пацова“ и одобри њену израду.

ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ

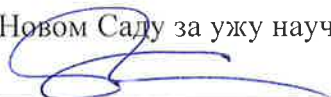
Проф. др Владимир Јаковљевић, редовни професор Факултета медицинских наука
Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Физиологија*, председник



Проф. др Биљана Љујић, ванредни професор Факултета медицинских наука
Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Генетика*, члан



Проф. др Биљана Божин, ванредни професор Медицинског факултета Универзитета
у Новом Саду за ужу научну област *Фармакогнозија и фитотерапија*, члан



У Крагујевцу, 21.12.2020. године