

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА
НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА
У КРАГУЈЕВЦУ

ПРИМЛЈЕНО: 22.04.2019.			
Органи	Број	Послав	Единица
05	4936/7-1		

1. Одлука Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу

Одлуком Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу, број IV-03-182/22 од 12.03.2019. године, именовани су чланови комисије за оцену научне заснованости теме докторске дисертације кандидата **Стефана Симовића** под називом:

„Утицај антиаритмика на функционалне, морфолошке и параметре оксидационог стреса изолованог срца пацова са хипертензијом“

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 Бранко Белеслин**, ванредни професор Медицинског факултета Универзитета у Београду за ужу научну област *Интерна медицина*, члан;
3. **Проф. др Владимир Живковић**, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Физиологија*, члан.

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

ИЗВЕШТАЈ

Кандидат **Стефан Симовић** 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

Стефан Симовић је рођен 12.11.1989. у Чачку, Република Србија. Основну и средњу школу завршио у Чачку. Факултет медицинских наука Универзитета у Крагујевцу је уписао у октобру 2008. а завршио у септембру 2014. године. Докторске академске студије уписао је у октобру 2014. године на Факултету медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, смер Експериментална и примењена физиологија са спортском медицином. Специјалистичке студије из интерне медицине је уписао у јуну 2016. године на Факултету медицинских наука Универзитета у Крагујевцу. Од септембра 2016. године ради као клинички лекар на Одељењу за поремећаје ритма и електростимулацију Клинике за кардиологију Клиничког центра Крагујевац. Члан је већег броја струковних и професионалних удружења. Као аутор и коаутор је објавио више стручних радова у међународним и националним часописима и презентовао на међународним и националним стручним скуповима.

2.2. Наслов, предмет и хипотезе докторске тезе

Наслов: „Утицај антиаритмика на функционалне, морфолошке и параметре оксидационог стреса изолованог срца пацова са хипертензијом“

Предмет: Испитивање ефеката антиаритмика на функционалне, морфолошке и параметре оксидационог стреса изолованог срца пацова са хипертензијом.

Хипотезе:

1. Антиаритмици имају негативно инотропно и хронотропно дејство на параметре кардиодинамике код изолованог срца пацова са хипертензијом;
2. Антиаритмици смањују параметре срчане и системске параметре оксидационог стреса изолованог срца пацова са хипертензијом;
3. Антиаритмици не изазивају фиброзу код изолованог срца пацова са хипертензијом;

4. Постоји корелација између функционалних, биохемијских и морфолошких параметера изолованог срца пацова са хипертензијом код којих су примењени антиаритмици.

2.3. Испуњеност услова за пријаву теме докторске дисертације

Кандидат, Стефан Симовић, је објавио 1 рад у целости у часопису категорије M22, у коме је први аутор, чиме је стакао услов за пријаву теме докторске дисертације.

1. **Simović S, Petrović N, Smiljanić Z, Ignjatović V. From Insulation Breaks to Complete Lead Fracture: A Case Report. J Cardiovasc Electrophysiol. 2016;27(10):1238-9. M22**

2.4. Преглед стања у подручју истраживања

Хипертензија је најчешћи кардиоваскуларни фактор ризика који представља основу за развој многих кардиоваскуларних болести укључујући акутни коронарни синдром, срчану инсуфицијенцију са очуваном и сниженом ејекционом фракцијом, мождани удар, хроничну бубрежну инсуфицијенцију, као и различите врсте аритмија. Код хипертензивних пацијената, нарочито у присуству хипертрофије леве коморе или срчане инсуфицијенције, могу настати суправентрикуларне или вентрикуларне аритмије.

Хипертензија активира симпатички нервни систем, ренин-ангиотензин-алдостерон систем, доводи до истезања и повећања дијаметра леве преткоморе, структуралног ремоделовања преткомора и комора и на тај начин прави супстрат за проаритмогени електрофизиолошки фенотип. Хипертрофија леве коморе је једна од главних одредница у развоју коморских аритмија и изненадне срчане смрти код хипертензивних пацијената, која поред неуроендокриних и структуралних промена представља и могућ разлог за миокардну исхемију која је сама по себи довољан супстрат за развој аритмија. Структуралне промене комора код хипертензивних пацијената имају за последицу развој срчане инсуфицијенције са очуваном ејекционом фракцијом која се карактерише поремећајем обрасца пуњења леве коморе захтевајући значајнији преткоморски допринос, тј. немогућност повећања волумена леве коморе без пораста притиска у левој преткомори, а који је код атријалне фибрилације, најчешћег поремећаја ритма, потпуно елиминисан. Иако нејасног смера каузалности,

хипертензија појачава системску инфламацију, убрзава развој коронарне ендотелне дисфункције, подиже ниво оксидационог стреса и смањује активност протеин киназе G, доводи до повећане миокардне крутости и ремоделовања кардиомиоцита и последичног развоја миокардне фиброзе. Такав миокард, прожет фибротичним ткивом, потенцира активност ектопичних пејсмејкер ћелија, касне потенцијале и re-entry механизам и повећава инциденцу аритмија.

2.5. Значај и циљ истраживања

Имајући у виду значај хипертензије као патофизиолошког и клиничког ентитета и као фактора ризика за настајање великог броја других кардиоваскуларних поремећаја, ово експериментално истраживање би могло да пружи нова сазнања о ефектима антиаритмијских лекова у условима хипертензије. Значај истраживања се огледа у могућностима бољег схватања дејства појединих лекова из групе антиаритмика на кардиодинамске параметре, морфолошке промене и редокс равнотежу и тиме употпуни свеобухватну слику о месту антиаритмика у хипертензији.

Циљеви овог истраживања су:

1. Испитати ефекте антиаритмика на кардиодинамске параметре изолованог срца пацова са хипертензијом;
2. Испитати ефекте антиаритмика на срчане и системске параметре оксидационог стреса изолованог срца пацова са хипертензијом;
3. Испитати ефекте антиаритмика на морфолошке параметре изолованог срца пацова са хипертензијом;
4. Утврдити корелацију између функционалних, биохемијских и морфолошких параметера изолованог срца пацова са хипертензијом код којих су примењени антиаритмици.

2.6. Веза истраживања са досадашњим истраживањима

Антиаритмијски лекови блокадом једног или више јонских канала, мењањем каналске структуре, динамике и процеса отварања/затварања или модификовањем адренорецептора остварују свој жељени ефекат, а то је промена ексцитабилности, ефективног рефрактерног

периода, спроводљивости или поремећаја аутоматизма са циљем спречавања погоршања срчане функције. Иако са недостатцима, класификација антиаритмика се превасходно заснива на механизму акције истих и то: блокатори брзих натријумових канала чине 1. класу антиаритмика (мексилетин, кинидин, пропафенон, флекаинид); блокатори бета-адренергичких рецептора (према селективности се даље деле на неселективне (карведилол, лабеталол) и високоселективне (бисопролол, небиволол)) чине 2. класу антиаритмика; блокатори калијумових канала (амиодарон, дронедазон, дофетилид, соталол) чине 3. класу антиаритмика; 4. класа антиаритмика блокира калцијумске канале (верапамил, дилтиазем); и нову, 5. класу антиаритмијских лекова где су сврстани сви остали антиаритмици који имају дејство које не може бити класификовано у горе поменуте механизме (дигоксин, ивабрадин, ранолазин, вернакалант).

За бета-адренергичке блокаторе, тј. 2. класу антиаритмика познато је да имају негативно инотропно дејство, смањују миокардну фиброзу и смањују ниво оксидационог стреса. Амиодарон успорава ремоделовање леве коморе након инфаркта, без утицаја на миокардну фиброзу, иако изазива фиброзу плућа. Класа 4. антиаритмика, тј. верапамил, блокатор калцијумских канала, антихипертензива и антиаритмика, има негативно инотропно дејство, смањује фиброзу, али нема утицаја на параметре оксидационог стреса, док дилтиазем нема значајан утицај на коронарни проток, али доводи до брзог повећања протока нитрита у коронарним крвним судовима.

Примена антиаритмика истраживана је највише на моделима срчане инсуфицијенције са смањеном ејекционом фракцијом, док је мали број новијих антиаритмика испитиван на моделима хипертензије, као и срчане инсуфицијенције са очуваном ејекционом фракцијом. Осим тога, до сада није испитиван ефекат антиаритмика на параметре кариодинамике и оксидационог стреса на хипертензивним моделима, као ни утицај антиаритмика на морфологију срца.

2.7. Методе истраживања

2.7.1. Врста студије

Ово истраживање је проспективна, експериментална, анимална, рандомизована *in vivo*, *ex vivo* и *in vitro* студија.

Истраживање ће бити спроведено у лабораторији за Кардиоваскуларну физиологију, Факултета медицинских наука, Универзитета у Крагујевцу. Студија ће се спроводити према принципима Добре клиничке праксе и Хелсиншке декларације (последње, важеће верзије) и регулаторним прописима. Студија је одобрена од стране Етичког комитета Факултета медицинских наука, Универзитета у Крагујевцу.

Експериментални део овог истраживања подразумеваће акутну и хроничну примену антиаритмика (флекаинид, бисопролол, амиодарон, дронедазон, дофетилид, верапамил и вернакалант). У акутној примени антиаритмика, биће примењивана једна доза антиаритмика, док ће у хроничној примени антиаритмика бити примењиване 3 различите дозе.

2.7.2. Популација која се истражује

Планирано је да истраживање обухвати 174 пацова, *Wistar kyoto* соја (спонтано хипертензивне), мушког пола, старости 8 недеља, просечне телесне масе око 200 грама. Експерименталне животиње ће бити чуване у строго контролисаним условима (температура 23°C, циклус светлост/тама 12/12 часова), док ће вода и храна бити доступна у довољној количини да би могле да их узимају према потреби (*ad libitum*).

2.7.3. Узорковање

Експерименталне, спонтано хипертензивне животиње ће насумичном рандомизацијом бити подељене у 8 група (у свакој експерименталној групи по 24 пацова и у контролној групи 6 пацова), при чему ће експерименталне групе потом насумично бити подељене на 4 подгрупе (у свакој подгрупи по 6 пацова). Свих 7 антиаритмика ће бити применени у акутној и хроничној дози. Хроничне дозе антиаритмика ће бити подељене у три различите дозе и то: ниска, средња (оптимална доза) и висока доза, док ће акутна примена антиаритмика бити иста као и висока доза хроничне примене стим што ће бити примењена једнократно. Дозе

антиаритмика су одређене према претодно објављеним радовима. Групе и подгрупе су следеће:

- I. Група животиња код којих неће бити примењени антиаритмици – контролна група (n=6):
- II. Група животиња код којих ће бити примењен флекаинид (n=24):
 1. Подгрупа животиња код којих ће флекаинид бити акутно примењен у дози од 60 mg/kg (n=6),
 2. Подгрупа животиња код којих ће флекаинид бити хронично примењен у ниској дози од 15 mg/kg/дневно (n=6),
 3. Подгрупа животиња код којих ће флекаинид бити хронично примењен у средњој дози од 30 mg/kg/дневно (n=6) и
 4. Подгрупа животиња код којих ће флекаинид бити хронично примењен у високој дози од 60 mg/kg/дневно (n=6).
- III. Група животиња код којих ће бити примењен бисопролол (n=24):
 1. Подгрупа животиња код којих ће бисопролол бити акутно примењен у дози од од 10 mg/kg (n=6),
 2. Подгрупа животиња код којих ће бисопролол бити хронично примењен у ниској дози од 1 mg/kg/дневно (n=6),
 3. Подгрупа животиња код којих ће бисопролол бити хронично примењен у средњој дози од 5 mg/kg/дневно (n=6) и
 4. Подгрупа животиња код којих ће бисопролол бити хронично примењен у високој дози од 10 mg/kg/дневно (n=6).
- IV. Група животиња код којих ће бити примењен амиодарон (n=24):
 1. Подгрупа животиња код којих ће амиодарон бити акутно примењен у дози од 100 mg/kg (n=6),
 2. Подгрупа животиња код којих ће амиодарон бити хронично примењен у ниској дози од 10 mg/kg/дневно (n=6),
 3. Подгрупа животиња код којих ће амиодарон бити хронично примењен у средњој дози од 50 mg/kg/дневно (n=6) и
 4. Подгрупа животиња код којих ће амиодарон бити хронично примењен у високој дози од 100 mg/kg/дневно (n=6).

2. Подгрупа животиња код којих ће вернакалант бити хронично примењен у ниској дози од 1 mg/kg/дневно (n=6),
3. Подгрупа животиња код којих ће вернакалант бити хронично примењен у средњој дози од 10 mg/kg/дневно (n=6) и
4. Подгрупа животиња код којих ће вернакалант бити хронично примењен у високој дози од 50 mg/kg/дневно (n=6).

Постојање хипертензије би се потврдило мерењем артеријског крвног притиска методом репне плетизмографије помоћу BP система - *Rat Tail Cuff Method Blood Pressure Systems (MRBP-R)*, *IITC Life Science Inc. USA*. Применом ове методе могуће је прецизно одредити вредности систолног и средњег артеријског крвног притиска и фреквенције срчаног рада помоћу сензора којим се региструју промене притиска и волумена у репној артерији пацова (*VPR sensor*).

Хронична примена антиаритмика ће подразумевати свакодневну примену антиаритмика у трајању од 4 недеље, док ће акутна примена подразумевати једнократну примену антиаритмика директно у срце на *Langendorff*-овом апарату (*Langendorff apparatus, Experimetria Ltd, 1062 Budapest, Hungary*). Флекаинид, бисопролол, дронедазон, дофетилид и вернакалант ће бити растворени у H₂O, док ће амиодарон бити растворен у раствор 5% гликозе пре примене лекова. Животињама ће се након еутаназије изоловати срце и перфундовати према модификованој техници изолованог, ретроградно перфундованог срца по *Langendorff*-у, за хроничну примену 4 недеље након започињања свакодневне примене антиаритмика.

2.7.4. Варијабле

Након успостављања стабилног срчаног рада, уклањањем леве преткоморе и прокидањем митралне валвуле омогућило би се убацивање сензора (*transducer BS4 73-0184, Experimetria Ltd, Budapest, Hungary*) у леву комору ради директног и континуираног софтверског праћења параметара функције леве коморе:

1. dp/dt max - максимална стопа промене притиска у левој комори,
2. dp/dt min - минимална стопа промене притиска у левој комори,
3. SLVP - систолни притисак леве коморе,
4. DLVP - дијастолни притисак леве коморе,

5. HR - срчана фреквенца

Вредност коронарног протока (CF) би се одређивала флоуметријски.

Функција миокарда и коронарна ауторегулација ће се испитивати при промени перфузионог притиска од 40-120 cmH₂O (40, 60, 80, 100 и 120 cmH₂O), док ће се за сваку вредност перфузионог притиска регистровати параметри функције леве коморе и одређивати коронарни проток.

Након испитивања функционалних параметара леве коморе, прикупљаће се узорци коронарног венског ефлуента, за сваку вредност перфузионог притиска, спектрофотометријским методама ће се одређивати следећи срчани биомаркери оксидационог стреса:

1. индекс липидне пероксидације - мерен као TBARS,
2. азот моноксид у форми нитрита (NO₂⁻),
3. супероксид анјон радикал (O₂⁻) и
4. водоник пероксид (H₂O₂).

Приликом жртвовања животиња узимали би се и узорци венске крви путем репне вене ради спектофотометријског одређивања системских параметара оксидационог стреса:

1. каталаза,
2. супероксид дизмутаза (SOD) и
3. редуковани глутатион (GSH).

Потом ће сва бити срца фиксирана у 4% пуферизованом формалину и уграђивана у парафинске калупе. Потом ће се сећи на пресеке дебљине 4 микрона и бојити хематоксилином/еозином и методом по *Masson*-у.

2.7.5. Снага студије и величина узорка

Прорачун укупног узорка заснован је на резултатима претходно објављене студије. За прорачун је коришћен Т-тест за независне узорке, уз претпоставку алфа грешке од 0.05 и снаге студије 0.95, уз коришћење одговарајућег рачунарског програма. Узимањем у обзир резултате наведене студије и могућност искључења појединих експерименталних животиња из завршне анализе, укупан број експерименталних животиња је прорачунат на 168 (седам група, свака подељена на четири подгрупе, по 6 животиња у свакој подгрупи) и 6 животиња у контролној групи, укупно 174 животиње.

V. Група животиња код којих ће бити примењен дронедарон (n=24):

1. Подгрупа животиња код којих ће дронедарон бити акутно примењен у дози од од 50 mg/kg (n=6),
2. Подгрупа животиња код којих ће дронедарон бити хронично примењен у ниској дози од 5 mg/kg/дневно (n=6),
3. Подгрупа животиња код којих ће дронедарон бити хронично примењен у средњој дози од 10 mg/kg/дневно (n=6) и
4. Подгрупа животиња код којих ће дронедарон бити хронично примењен у високој дози од 50 mg/kg/дневно (n=6).

VI. Група животиња код којих ће бити примењен дофетилид (n=24):

1. Подгрупа животиња код којих ће дофетилид бити акутно примењен у дози од дози од 10 mg/kg (n=6),
2. Подгрупа животиња код којих ће дофетилид бити хронично примењен у ниској дози од 0.1 mg/kg/дневно (n=6),
3. Подгрупа животиња код којих ће дофетилид бити хронично примењен у средњој дози од 1 mg/kg/дневно (n=6) и
4. Подгрупа животиња код којих ће дофетилид бити хронично примењен у високој дози од 10 mg/kg/дневно (n=6).

VII. Група животиња код којих ће бити примењен верапамил (n=24):

1. Подгрупа животиња код којих ће верапамил бити акутно примењен у дози од 50 mg/kg (n=6),
2. Подгрупа животиња код којих ће верапамил бити хронично примењен у ниској дози од 0.5 mg/kg/дневно (n=6),
3. Подгрупа животиња код којих ће верапамил бити хронично примењен у средњој дози од 5 mg/kg/дневно (n=6) и
4. Подгрупа животиња код којих ће верапамил бити хронично примењен у високој дози од 50 mg/kg/дневно (n=6).

VIII. Група животиња код којих ће бити примењен вернакалант (n=24):

1. Подгрупа животиња код којих ће вернакалант бити акутно примењен у дози од 50 mg/kg (n=6),

2.7.6. Статистичка обрада података

За статистичку обраду резултата ће бити коришћен статистички програм *SPSS 18.0 for Windows*: За опис параметара од значаја, у зависности од њихове природе, користиће се: фреквенција, проценти, узорачка средња вредност, узорачка медијана, узорачка стандардна девијација, ранг и 95% интервали поверења. За испитивање нормалности расподеле користиће се тестови *Kolmogorov Smirnov* и *Shapir Wilk*, и графици: хистограм и *normal QQ plot*. За тестирање разлика између параметара, у зависности од њихове природе, користиће Т-тест, *Mann-Whitney* тест, Фишеров тест апсолутне вероватноће, једнофакторска или двофакторска анализа варијансе. Приликом тестирања разлика између параметара, у случају постојања више подгрупа, користиће се *Bonferroni* тест.

2.8. Очекивани резултати докторске дисертације

Примена антиаритмика у срчаној инсуфицијенцији са смањеном ејекционом фракцијом је добро истражена, иако поједини антиаритмици нису испитивани. У физиолошким условима је познато да вернакалант нема значајне ефекте на хемодинамске параметре, за разлику од флекаинида. Бисопролол, високо-селективни бета блокатор, као и сви други бета блокатори имају негативно инотропно, хронотропно и позитивно лузинотропно дејство, а амиодарон негативно инотропно и хронотропно дејство. Међутим, велики број антиаритмика није испитиван у дозно-зависном облику и њиховим ефектима на функционалне, кардиодинамске параметре. Осим поменутог, до сада није испитивани акутни и хронични, дозно-зависни ефекти антиаритмика на параметре оксидационог стреса и антиоксидативне заштите, као ни на морфологију хипертензивног, изолованог срца пацова.

2.9. Оквирни садржај докторске дисертације

Овим истраживањем би се одгонетнула неодговорена питања и резултати би послужили бољем разумевању фармаколошких ефеката наведених антиаритмика на функцију и морфологију кардиоваскуларног система. Резултати овог истраживања могу имати несумњиву клиничку импликацију у смислу одабира типа антиаритмика и олакшали би лечење болесника код којих је неопходна примена антиаритмика. Поред тога, одабиром

хипертензивних пацова, а имајући на уму да је хипертензија један од водећих узрока срчане инсуфицијенције са очуваном ејекционом, резултате овог истраживања би смо могли да пренесемо и на популацију пацијената са срчаном инсуфицијенцијом и очуваном ејекционом фракцијом.

3. Предлог ментора

За коменторе ове докторске дисертације се предлажу проф. др Горан Давидовић, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Интерна медицина* и доц. др Иван Срејовић, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Физиологија*.

Проф. др Горан Давидовић и доц. др Иван Срејовић поседују стручне и научне компетенције које су комплементарне са предметом истраживања и испуњавају 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 проф. др Горана Давидовића који су у вези са темом докторске дисертације:

1. Iric Cupic V, **Davidovic G**, Petrovic M, Ivosevic A, Janjic V, Simic I, Vucic R, Zdravkovic V, Milanov S, Matovic M, Ignjatovic DV, Ignjatovic SV. The effects of neuroleptics on regional and global parameters of left ventricular function assessed by 3D-echocardiography and radionuclide ventriculography. *Acta Poloniae Pharmaceutica Drug Research* 2017;74(6):1921-28.
2. **Davidović G**, Simović S, Mitrović S, Irić-Ćupić V, Miloradović V. Fulminant myocarditis as a primary manifestation of H1N1 infection. A first reported case from Serbia. *Hellenic J Cardiol* 2016;57(3):181-84.
3. Ignjatovic V, Pavlovic S, Miloradovic V, Andjelkovic N, **Davidovic G**, Djurdjevic P, Stolic R, Iric-Cupic V, Simic I, Ignjatovic VD, Petrovic N, Smiljanic Z, Zdravkovic V, Simovic S, Jovanovic D, Nestic J. Influence of Different β -Blockers on Platelet Aggregation in Patients With Coronary Artery Disease on Dual Antiplatelet Therapy. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2016;21(1):44-52.

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 Бранко Белеслин**, ванредни професор Медицинског факултета Универзитета у Београду за ужу научну област *Интерна медицина*, члан;
3. **Проф. др Владимир Живковић**, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Физиологија*, члан.

4. **Davidovic G**, Iric-Cupic V, Milanov S. Associated influence of hypertension and heart rate greater than 80 beats per minute on mortality rate in patients with anterior wall STEMI. *Int J Clin Exp Med* 2013; 6(5):358-66.
5. Karadžić M, Vuckovic-Filipovic J, **Davidovic G**, Iric-Cupic V, Tasic M, Kovacevic Z. The „Widow maker“ warning sign or Wellen’s syndrome: a case report. *Arch Biol Sci.* 2012;64(2):733-8.

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

1. Rosic G, Joksimovic J, Selakovic D, Jakovljevic V, Zivkovic V, **Srejovic I**, Djuric M, Djuric D. The Beneficial Effects of Sulfur-containing Amino Acids on Cisplatininduced Cardiotoxicity and Neurotoxicity in Rodents. *Curr Med Chem.* 2018; 25(3): 391-403.
2. 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; 437(1-2): 109-118.
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; 95(11): 1327-1334.
4. 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.
5. **Srejovic I**, Jakovljevic V, Zivkovic V, Barudzic N, Radovanovic A, Stanojlovic O, Djuric DM. The effects of the modulation of NMDA receptors by homocysteine thiolactone and dizocilpine on cardiodynamics and oxidative stress in isolated rat heart. *Mol Cell Biochem.* 2015; 401(1-2): 97-105.

4. Научна област дисертације

Медицина. Изборно подручје: Експериментална и примењена физиологија са спортском медицином

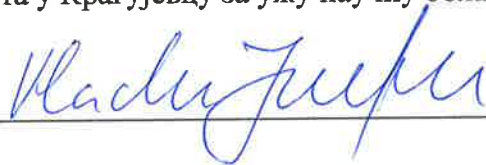
ЗАКЉУЧАК И ПРЕДЛОГ КОМИСИЈЕ

На основу досадашњег научно-истраживачког рада кандидат, Стефан Симовић, 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.

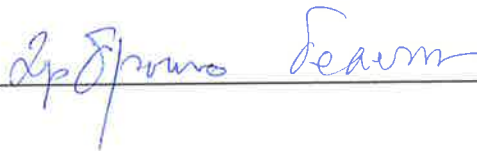
Комисија предлаже Научно-наставном већу Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу да прихвати тему докторске дисертације кандидата Стефана Симовића, под насловом: “Утицај антиаритмика на функционалне, морфолошке и параметре оксидационог стреса изолованог срца пацова са хипертензијом“ и одобри њену израду.

ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ

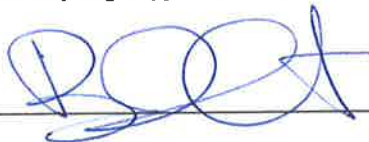
Проф. др Владимир Јаковљевић, редовни професор Факултета медицинских наука
Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Физиологија*, председник



Проф. др Бранко Белеслин, ванредни професор Медицинског факултета
Универзитета у Београду за ужу научну област *Интерна медицина*, члан



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



У Крагујевцу, 21.03.2019. године