

## 1. Одлука Изборног већа

Одлуком Изборног већа Медицинског факултета Универзитета у Крагујевцу, број 01-8533/3-1, од 17. 11. 2011. године, именовани су чланови комисије за оцену научне заснованости теме докторске дисертације кандидата Др Тања Перић, под називом:

### **„Ефекти једињења паладијума на контрактилност, коронарни проток и вијабилност изолованог срца пацова“**

Чланови комисије су:

1. **Проф. др Владимир Јаковљевић**, председник, ванредни професор Медицинског факултета Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Физиологија,
2. **Проф. др Слободан Јанковић**, члан, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Фармакологија и токсикологија,
3. **Проф. др Драган Ђурић**, члан, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Београду за ужу научну област Физиологија.

## 2. Извештај комисије о подобности теме

### 2.1. Кратка биографија кандидата

Др Тања Перић је рођена 11 .05.1981. године у Нишу. Основну школу и средњу медицинску школу „Др Миленко Хацић“, одсек: медицинска сестра-техничар, завршила је у Нишу са одличним успехом. Основне студије медицине уписала је на Медицинском факултету у Нишу школске 2000/01 године и исте завршила 1.12.2008. са просечном оценом студија 9,68. Дипломски рад „Рехабилитација болесника са мултиплом склерозом“ одбранила је са највишом оценом. У току студија ангажована је током школске 2002/03 за рад на Медицинском факултету у Нишу као демонстратор на предмету Анатомија, док је школске 2003/04 године радила на Медицинском факултету у Нишу као демонстратор на предмету Биохемија. Добитник је "Стипендије за подстицај развоја талентованих ученика и студената" града Ниша, 2006. године.

Приправнички стаж обавила је у Клиничком центру Ниш и Дому здравља Ниш, након чега је 27.07.2009. положила стручни испит за доктора медицине. Током 2009. године радила је у Служби за здравствену заштиту одраслих Дома здравља у Нишу у виду добровољног радног ангажовања.

Академске докторске студије уписала је школске 2009/10 године на Медицинском факултету у Крагујевцу, научно подручје: Експериментална и примењена физиологија са спортском медицином. Положила је све програмом предвиђене испите за прву годину, као и усмени докторски испит са укупном просечном оценом 9,33.

Добитник је стипендије Министарства за науку и технолошки развој 2010. године, стипендија за 20 доктораната из области медицине на нивоу Србије. Од 2010. године

укључена је у пројекат Министарства за науку и технолошки развој "Фармаколошка анализа ефеката биолошки активних супстанци на изоловане глатке мишиће гастроинтестиналног и уrogenиталног тракта", циклус 2006-2010. године, и истоимени пројекат Министарства просвете и науке, циклус 2011-2014. године.

Говори енглески језик.

Мајка је петогодишњег детета Мије Манов (2006).

## 2.2. Наслов, предмет и хипотеза докторске дисертације

**Наслов:** „Ефекти једињења паладијума на контрактилност, коронарни проток и вијабилност изолованог срца пацова“

**Предмет:** Испитивање ефеката неорганских и органских једињења паладијума у различитим дозама на параметре механичке функције изолованог срца.

**Хипотеза:** Основна хипотеза студије је да не постоји статистички значајна повезаност између датих доза једињења паладијума, као и хемијских прекурсора тих једињења на контрактилност, коронарни проток и вијабилност изолованог срца пацова.

## 2.3. Подобност кандидата

Кандидат је објавио један рад у целини у часопису са рецензијом у коме је први аутор, чиме је испунио услов за пријаву докторске тезе:

**Перић ТС, Јанковић СМ.** Електролитни поремећаји повезани са респеридоном код психотичних пацијената. Рационална терапија 2011; 3(1): 1-5. Часопис са рецензијом, није категорисан. 0 бодова.

## 2.4. Преглед стања у подручју истраживања

Комплекс паладијум  $\alpha$ -липоинске киселине је антиоксидант, који повећава активност ензима Кребсовог циклуса и комплекса транспортних ланаца електрона у митохондријама срца остарелих пацова. Овај комплекс могао би имати протективно дејство на развој кардиоваскуларних и дегенеративних обољења у старости. Сама  $\alpha$ -липоинска киселина је позната као снажан биолошки антиоксидант. Међутим, показано је да је овај комплекс пет пута потентнији антиоксидант него сама  $\alpha$ -липоинска киселина. Ови подаци упућују да би се паладијум у виду одговарајућих комплекса једињења могао користити у превенцији старења миокарда, и представљати потентни неуроагент за жртве пролазних исхемичних атака, срчаног удара, тешких саобраћајних несрећа и утапања.

Тачан механизам антиоксидативног дејства комплекса паладијум  $\alpha$ -липоинске киселине није још увек дефинисан. Наиме, резултати су показали да су употребом овог комплекса активности ензима Кребсовог циклуса и комплекса I, II, III, и IV транспортних ланаца електрона у митохондријама срца остарелих албино пацова значајно ( $p < 0.05$ ) повећане. Студија у којој су испитиване активности каталазе, глутатион пероксидазе, вредности редукованог глутатиона и индекса липидне пероксидације, показала је значајно побољшање активности каталазе и глутатион пероксидазе у односу на контролу. Ниво редукованог глутатиона био је повишен, док је ниво липидне пероксидације значајно смањен. Сматра се да комплекс паладијум  $\alpha$ -липоинске киселине делује на пируват дехидрогеназу комплекса I митохондрија прихватајући или давајући неспарене електроне, и на тај начин осцилирајући између оксидисане и редуковне форме. У туморским ћелијама

овај комплекс служи као редокс шатл који штити ДНК од оксидације. Токсиколошке студије су показале да летална доза комплекса премашује 5000 mg/kg и да нема доказа о мутагеном ефекту паладијума (Амесов тест).

Насупрот томе, неке студије су показале да паладијум у виду неорганичких једињења ( $\text{Pd}(\text{NO}_3)_2$ ,  $\text{PdCl}_2$ ,  $(\text{NH}_4)_2\text{PdCl}_4$ ,  $\text{K}_2\text{PdCl}_4$ ) може изазвати негативне ЕКГ и/или хемодинамске промене на срцу неанестезираног пацова. Сматра се да соли паладијума растворљиве у води могу довести до нарушавања електричног интегритета вентрикуларног миокарда.

## 2.5. Значај и циљ истраживања

### *Значај студије*

Претходне студије су показале да  $\text{PdCl}_2$  изазива негативне ЕКГ и/или хемодинамске промене на срцу. Сличне резултате очекујемо и у нашој студији. Подаци о протективном ефекту једињења паладијума на срцу већ постоје, због чега очекујемо да примењени комплекс паладијума покаже кардиопротективни ефекат. Примена комплекса паладијума у превенцији старења миокарда имала би значаја како за кардиолошке болеснике и жртве срчаног инфаркта, тако и за здраве особе, које би на овај начин могле да продуже свој животни век. Поред тога, у неурологији и ургентној медицини овакав агенс имао би велики значај у терапији пролазних исхемичних напада, тешких саобраћајних несрећа и утапања.

### *Циљ и хипотезе студије*

Циљ студије би био да испита ефекте и механизме дејства различитих једињења паладијума, као и његових прекурсора на контрактилност, коронарни проток и вијабилност изолованог срца пацова

Основна хипотеза студије је да не постоји статистички значајна повезаност између дозе неорганичких и органичких једињења паладијума и њихових ефеката на контрактилност, коронарни проток и вијабилност изолованог срца пацова.

## 2.6. Веза истраживања са досадашњим истраживањима

Студије су показале да би комплекс паладијум  $\alpha$ -липоинске киселине могао имати протективно дејство на развој кардиоваскуларних и дегенеративних обољења у старости. Сама  $\alpha$ -липоинска киселина је позната као снажан биолошки антиоксидант. Међутим, показано је да је комплекс паладијум  $\alpha$ -липоинске киселине пет пута потентнији антиоксидант него сама  $\alpha$ -липоинска киселина. Ови подаци упућују да би се паладијум у виду одговарајућих комплекса једињења могао користити у превенцији старења миокарда, и представљати потентни неуроагент за жртве пролазних исхемичних напада, срчаног удара, тешких саобраћајних несрећа и утапања.

Тачан механизам антиоксидативног дејства комплекса паладијум  $\alpha$ -липоинске киселине није још увек дефинисан. Наиме, резултати су показали да су употребом овог комплекса активности ензима Кребсовог циклуса и комплекса I, II, III, и IV транспортних ланаца електрона у митохондријама срца остарелих албино пацова значајно повећане. Сматра се да комплекс паладијум  $\alpha$ -липоинске киселине делује на пируват дехидрогеназу комплекса I митохондрија прихватајући или давајући неспарене електроне, и на тај начин осцилирајући између оксидисане и редуктивне форме. У туморским ћелијама овај комплекс служи као редокс шатл који штити ДНК од оксидације. Токсиколошке студије су показале

да летална доза комплекса премашује 5000 mg/kg и да нема доказа о мутагеном ефекту паладијума (Амесов тест).

Насупрот томе, неке студије су показале да паладијум у виду неорганичких једињења ( $\text{Pd}(\text{NO}_3)_2$ ,  $\text{PdCl}_2$ ,  $(\text{NH}_4)_2\text{PdCl}_4$ ,  $\text{K}_2\text{PdCl}_4$ ) може изазвати негативне ЕКГ и/или хемодинамске промене на срцу неанестезираног пацова. Сматра се да соли паладијума растворљиве у води могу довести до нарушавања електричног интегритета вентрикуларног миокарда.

## 2.7. Методе истраживања

### *Врста студије*

Експериментална студија.

### *Испитаници*

Планирано истраживање би обухватило 75 пацова, Wistar соја, мушког пола, старости 8 недеља, просечне телесне масе 180-200 грама, којима би се изоловало срце и перфундовало према модификованој техници изолованог ретроградно перфундованог срца по Langendorff-у, на перфузионом притиску од 70 cm  $\text{H}_2\text{O}$ .

Експериментални протокол је одобрен од стране Етичког одбора за добробит експерименталних животиња Медицинског факултета Универзитета у Крагујевцу.

### *Материјал и методе*

Истраживање ће бити подељено у пет (5) експерименталних група (сваку групу чини 12 пацова). Експерименталне групе би биле: а) контролна (перфузија комплексним Krebs-Hensenleit-овим физиолошким раствором), б) експериментална група на којој ће се примењивати триетаноламин (ТЕА) у растућим концентрацијама сваких 30 минута; в) експериментална група на којој ће се примењивати триетаноламин ацетат (ТЕАА) у растућим концентрацијама сваких 30 минута; г) експериментална група на којој ће се примењивати *транс*-дихлоробис(триетаноламин-N)паладијум (II) комплекс у растућим концентрацијама сваких 30 минута; д) експериментална група на којој ће се примењивати паладијум (II)-хлорид у растућим концентрацијама сваких 30 минута. Кардиодинамски параметри рада срца ( $dp/dt$  max,  $dp/dt$  min, SLVP, DLVP, HR, MBP) би се мерили софтверски посредством сензора који би се уводио у леву комору.

## 2.8. Очекивани резултати докторске дисертације

Очекује се да неће постојати статистички значајна повезаност између дозе неорганичких и органичких једињења паладијума и њихових ефеката на контрактилност, коронарни проток и вијабилност изолованог срца пацова

## 2.9. Оквирни садржај дисертације

Утврђивање ефеката и механизма дејства различитих једињења паладијума, као и његових прекурсора на контрактилност, коронарни проток и вијабилност изолованог срца пацова. Основна хипотеза студије је да не постојати статистички значајна повезаност између дозе неорганичких и органичких једињења паладијума и њихових ефеката на контрактилност, коронарни проток и вијабилност изолованог срца пацова.

## **2.10. Предлог ментора**

За ментора се предлаже **Проф. др Слободан Јанковић**, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Фармакологија и токсикологија.

## **2.11. Научна област дисертације**

Медицина. Ужа област: Фармакологија и токсикологија.

## **2.12. Научна област чланова комисије**

- 1. Проф. др Владимир Јаковљевић**, председник, ванредни професор Медицинског факултета Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Физиологија
- 2. Проф. др Слободан Јанковић**, члан, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Фармакологија и токсикологија
- 3. Проф. др Драган Ђурић**, члан, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Београду за ужу научну област Физиологија.

### **Закључак и предлог комисије**

1. На основу досадашњег научно истраживачког рада и публикованих радова, кандидат Др Тања Перић испуњава све услове за одобрење теме и израду докторске дисертације.
2. Предложена тема је научно оправдана, дизајн истраживања је прецизно постављен и дефинисан, методологија је јасна. Ради се о оригиналном научном делу које има за циљ развој новог приступа изучавању ефеката једињења паладијума на срцу
3. Комисија сматра да ће предложена докторска теза Др Тање Перић бити од великог научног и практичног значаја, да се прецизно одреди механизам дејства различитих једињења паладијума на миокард. Посебну оригиналност овом истраживању доноси анализа дозно зависног одговора различитих једињења паладијума.
4. Комисија предлаже Изборном већу Медицинског факултета у Крагујевцу да прихвати пријаву теме докторске дисертације кандидата Др Тање Перић под следећим називом „**Ефекти једињења паладијума на контрактилност, коронарни проток и вијабилност изолованог срца пацова**“ и одобри њену израду.

**Проф. др Владимир Јаковљевић**, председник, ванредни професор Медицинског факултета Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Физиологија,

---

**Проф. др Слободан Јанковић**, члан, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Фармакологија и токсикологија,

---

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

---

У Крагујевцу, 28. 11. 2011.