

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ  
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА  
НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ  
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА

ПРЕДСЕДНИК	08.11.2018		
Организација			
01	13116/1		

**ОДЛУКА ВЕЋА ЗА МЕДИЦИНСКЕ НАУКЕ УНИВЕРЗИТЕТА У КРАГУЈЕВЦУ О  
ФОРМИРАЊУ КОМИСИЈЕ ЗА ОЦЕНУ ЗАВРШЕНЕ  
ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ**

На седници Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу, одржаној 10.10.2018. године, одлуком бр. IV-03-774/26 формирана је Комисија за оцену и одбрану завршене докторске дисертације под називом „Утицај прекондиционирања антагонистима L-типа калцијумских канала и никорандилом самостално и у комбинацији са хипербаричном оксигенацијом на функционални опоравак изолованог срца пацова” кандидата Нине Симоновић, у следећем саставу:

1. Доц. др Иван Срејовић, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Физиологија*, председник;
2. Проф. др Жарко Финдерле, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Љубљани за ужу научну област *Физиологија* (визитинг професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу), члан;
3. Доц. др Тамара Николић Турнић, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Клиничка фармација*, члан;

Комисија је прегледала и проучила докторску дисертацију Нине Симоновић и подноси Наставно-научном већу следећи

## ИЗВЕШТАЈ

### 2.1. Значај и допринос докторске дисертације са становишта актуелног стања у одређеној научној области

Докторска дисертација кандидата Нине Симоновић, доктора медицине, под називом „Утицај прекондиционирања антагонистима L-типа калцијумских канала и никорандилом самостално и у комбинацији са хипербаричном оксигенацијом на функционални опоравак изолованог срца пацова“, урађена под менторством проф. др Владимира Јаковљевића, редовног професора Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, представља оригиналну научну студију која се бави испитивањем прекондиционих капацитета верапамила и амлодипина, антагониста L-типа калцијумских канала, и никорандила, агонисте *mitoK<sub>ATP</sub>* канала, на функционални опоравак миокарда након исхемије и током реперфузије, уз претходну примену хипербаричне оксигенације или без ње. Ефекати фармаколошког прекондиционирања и прекондиционирања хипербаричном оксигенацијом су испитивани на Лангендорфовом моделу изолованог срца пацова, при чему се исхемија изазивала прекидањем глобалне перфузије, а праћени су кардиодинамски параметри, продукција слободних радикала и активност ензима антиоксидационе заштите, уз хистолошку верификацију насталих промена.

Истраживање је спроведено на пацовима *Wistar albino* соја, а хипербарична оксигенација је спроведена у посебно конструисаној хипербаричној комори за мале лабораторијске животиње. Вредности биомаркера оксидационог стреса, као и активност ензима антиоксидационе заштите, одређивана је спектрофотометријским методама. Кардиодинамски параметри су континуирано мерени током читавог експеримента помоћу сензора пласираног у леву комору.

Резултати истраживања указују на протективно дејство примењених фармаколошких агенаса, при чему је никорандил имао најизраженије заштитно дејство. Комбинована примена фармаколошког прекондиционирања уз хипербаричну оксигенацију такође је имала протективно дејство, пре свега на очување структуре ткива миокарда.

Употреба свих примењених фармаколошких агенаса удружена је са смањењем вредности биомаркера оксидационог стреса, што указује на механизам протекције, који, бар делимично, подразумева смањење продукције реактивних врста и нежељене последице њиховог деловања.

## **2.2. Оцена да је урађена докторска дисертација резултат оригиналног научног рада кандидата у одговарајућој научној области**

Претрагом доступне литературе прикупљене детаљним и систематским претраживањем биомедицинских база података „*Medline*“ и „*KoBSON*“, уз коришћење одговарајућих кључних речи: „*verapamil*“, „*amlodipine*“, „*nicorandil*“, „*ischemia*“, „*reperfusion*“, „*preconditioning*“ и „*hyperbaric oxygenation*“ нису пронађене студије сличног дизајна и методолошког приступа. Сходно наведеном, Комисија констатује да докторска дисертација кандидата Нине Симоновић, доктора медицине, под називом „Утицај прекондиционирања антагонистима L-типа калцијумских канала и никорандилом самостално и у комбинацији са хипербаричном оксигенацијом на функционални опоравак изолованог срца пацова“ представља резултат оригиналног научног рада.

## **2.3. Преглед остварених резултата рада кандидата у одређеној научној области**

### **А. Лични подаци**

Нина Симоновић, рођена је у Београду 5. априла 1987. године. У периоду од 2002. до 2006. године завршила Гимназију, и то прве три године у Београду, а завршну годину у Сједињеним Америчким Државама. Медицински факултет Универзитета у Београду, одсек за енглеску наставу, уписала је 2006/2007. године. Дипломирала у јуну 2012. године са просечном оценом 8,76. Приправнички стаж је одрадила на Војномедицинској академији где стиче и практично искуство.

У октобру, 2012. године започиње Докторске академске студије на Факултету медицинских наука у Крагујевцу на изборном подручју Експериментална и примењена физиологија са спортском медицином. Од септембра 2014. године почиње да ради у општој пракси Дома здравља „Вождовац“. Последње две године обавља посао лекара на школском диспанзеру одељења педијатрије у поменутом Дому здравља. У априлу 2017. године започела је специјализацију из офталмологије која јој је додељена на конкурс Дома здравља.

Кандидат је аутор више оригиналних научних радова и први аутор у једном раду објављеном у часопису индексираном на *SCI* листи. Резултати рада наведени под редним бројем 1 саставни су део докторске дисертације, чиме је кандидат испунио услов за одбрану докторске дисертације.

У истраживању под називом „Comparative effects of calcium and potassium channel modulators on ischemia/reperfusion injury in the isolated rat heart “ у коме је кандидат први аутор представљен је део резултата саме докторске дисертације. Циљ ове студије је био да се испитају и упореде ефекти акутне примене верапамила, амлодипина и никорандила на кардиодинамске параметре, коронарни проток и оксидациони стрес изолованог срца пацова током исхемије и реперфузије. Резултати истраживања су показали да сви примењени фармаколошки агенси испољавају протективно дејство ус снижење прооксидационих маркера. Резултати овог истраживања су публиковани у часопису категорије **M23** (Molecular and Cellular Biochemistry. 2018; doi: 10.1007/s11010-018-3384-y)

У студији под називом „Role of calcium channel blockers in myocardial preconditioning“ приказани су резултати најважнијих истраживања која су се бавила истраживањем улоге и ефеката блокатора калцијумских канала у прекодиционирању миокарда. Резултати овог истраживања су публиковани у часопису категорије **M51** (Ser J Exp Clin Res 2017; 18(4): 281-287)

У истраживању под називом „An overview of pharmacological and non-pharmacological treatment as a useful tool for the protection from cardiotoxicity of antineoplastic drugs“ приказани су резултати досадашњих студија чија је тематика била испитивање фармаколошких и нефармаколошких метода спречавања кардиотоксичног дејства антитуморских лекова. Резултати овог истраживања су публиковани у часопису категорије **M51** (Ser J Exp Clin Res. 2018; doi: 10.2478/sjccr-2018-0019)

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

1. **Simonovic N**, Jakovljevic V, Jeremic J, FINDERLE Z, SREJOVIC I, NIKOLIC TURNIC T, MILOSAVLJEVIC I, ZIVKOVIC V. Comparative effects of calcium and potassium channel modulators on ischemia/reperfusion injury in the isolated rat heart. Mol Cell Biochem. 2018; doi: 10.1007/s11010-018-3384-y. **M23**
2. **Simonovic N**, Jeremic J. Role of calcium channel blockers in myocardial preconditioning. Ser J Exp Clin Res 2017; 18(4): 281-287. **M51**

3. Radonjic T, Simonovic N, Nikolic Turnic T. An overview of pharmacological and non-pharmacological treatment as a useful tool for the protection from cardiotoxicity of antineoplastic drugs. Ser J Exp Clin Res. 2018; doi: 10.2478/sjecr-2018-0019. M51

#### 2.4. Оцена о испуњености обима и квалитета у односу на пријављену тему

Спроведено истраживање у потпуности је усклађено са пријављеном темом докторске дисертације. Циљеви истраживања и примењена методологија идентични су са одобреним у пријави тезе. Докторска дисертација Нине Симоновић садржи следећа поглавља: Увод, Циљеви и хипотезе, Материјал и методе, Резултати, Дискусија, Закључци и Литература. Написана је на 147 страна и има 14 табела, 17 слика и 27 графикона. Поглавље Литература садржи 192 цитиране библиографске јединице из иностраних и домаћих стручних публикација.

У уводном делу и теоретском разматрању, кандидат је на јасан и прецизан начин и цитирајући релевантну литературу изложио актуелна сазнања о феномену прекондиционирања, фармаколошким и нефармаколошким методама прекондиционирања, особинама и примени варапамила, амлодипина и никорандила, као и улози оксидационог стреса у исхемији и реперфузији.

Циљеви и хипотезе истраживања јасно су изложени и дефинисани у складу са одобреним приликом пријаве тезе. Кандидат је у свом раду намеравао да испита ефекте комбинованог прекондиционирања хипербаричном оксигенацијом и фармаколошким агенсима (варапамил, амлодипин или никорандил) на моделу исхемијско/реперфузионе повреде изолованог срца пацова.

Материјал и методологија рада су прецизно формулисани и подударују се са одобреним приликом пријаве тезе. Истраживање је дизајнирано као експериментална студија на материјалу анималног порекла *in vivo* и *ex vivo*. Истраживање је спроведено на 112 пацова Wistar albino соја, мушког пола, старости 8 недеља, телесне масе  $200 \pm 50$  g. Пацови су током трајања експеримента одгајани у виваријуму Лабораторије за кардиоваскуларна истраживања, Факултета медицинских наука у Крагујевцу, Универзитета у Крагујевцу у стандардним лабораторијским условима. Све животиње су у зависности од тога да ли су биле изложене прекондиционирању хипербаричном оксигенацијом биле подељене у две експерименталне групе, а потом и на одговарајуће

подгрупе у зависности од акутно перфундованог фармаколошког агенса. Хипербарична оксигенација пацова се спроводила у посебно конструисаној хипербаричној комори за пацове (НУВ-С 300). Животиње су се једном дневно, током 14 дана, излагале 100% кисеонику у трајању од 60 минута при притиску од 2 АТМ.

Резултати истраживања су систематично приказани табелама (укупно 14), сликама (укупно 16) и графиконима (укупно 27). Употреба антагониста калцијумских или активација mitoKATP канала у циљу прекондиционирања миокарда, остварила је заштитне ефекте од исхемијско/реперфузионе повреде миокарда. Комбиновано прекондиционирање модулаторима јонских канала и хипербаричном оксигенацијом, доводи до мањих оштећења ткива миокарда, што је најизраженије у групи где је комбинована примена хипербаричне оксигенације и верапамила. Употреба свих испитиваних фармаколошких агенаса је повезана са снижењем вредности најважнијих прооксидационих молекула што директно указује на то да постигнути ефекти могу бити, барем делимично, последица њихових антиоксидационих својстава.

У поглављу „Дискусија“ детаљно су објашњени резултати истраживања, тако што је појединачно образложен утицај различитих маневара прекондиционирања на кардиодинамске параметре и коронарни проток изолованог срца пацова, као и вредности маркера оксидационог стреса. Резултати овог истраживања, и на основу њих изведени закључци, су поређени са резултатима других истраживања, чији аутори су се бавили сличном тематиком.

На основу претходно изнетих чињеница, Комисија сматра да завршена докторска дисертација кандидата Нине Симоновић, доктора медицина, под називом „Утицај прекондиционирања антагонистима L-типа калцијумских канала и никорандилом самостално и у комбинацији са хипербаричном оксигенацијом на функционални опоравак изолованог срца пацова“, по обиму и квалитету израде у потпуности одговара пријављеној теми дисертације.

## **2.5. Научни резултати докторске дисертације**

На основу резултата истраживања изводе се закључци да сви испитивани модулатори јонских канала (верапамил, амлодипин и никорандил) имају значајну улогу у кардиопротекцији након исхемије и реперфузије изолованог срца пацова. А на основу

кардиодинамских параметара и патохистолошке анализе, можемо да закључимо да су добијени ефекти најзначајнији у случају никорандила. Прекондиционирање испитиваним модулаторима јонских канала, као и њихова комбинована употреба са хипербаричном оксигенацијом показала је позитивне ефекте на функционални опоравак миокарда након исхемије, с тим што је тај утицај у случају самосталног прекондиционирања фармаколошким агенсима био доминантнији на очување контрактилних параметара и коронарног протока, док је у комбинованом прекондиционирању позитиван ефекат био фокусиран на очување ткива миокарда.

## **2.6. Примењивост и корисност резултата у теорији и пракси**

Добијени резултати истраживања дају оригиналан и важан допринос разумевању ефеката примењених агенаса у функционисању кардиоваскуларног система у погледу исхемијско/реперфузионог оштећења, при чему се сагледавају потенцијално нови аспекти терапијске примене.

## **2.7. Начин презентирања резултата научној јавности**

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

**Simonovic N, Jakovljevic V, Jeremic J, FINDERLE Z, SREJOVIC I, NIKOLIC TURNIC T, MILOSAVLJEVIC I, ZIVKOVIC V.** Comparative effects of calcium and potassium channel modulators on ischemia/reperfusion injury in the isolated rat heart. *Mol Cell Biochem.* 2018; doi: 10.1007/s11010-018-3384-y. **M23**

## ЗАКЉУЧАК

Комисија за оцену и одбрану завршене докторске дисертације кандидата Нине Симоновић под називом „Утицај прекондиционирања антагонистима L-типа калцијумских канала и никорандилом самостално и у комбинацији са хипербаричном оксигенацијом на функционални опоравак изолованог срца пацова” сматра да је истраживање у оквиру тезе базирано на актуелним сазнањима и валидној методологији и да је адекватно постављено и спроведено.

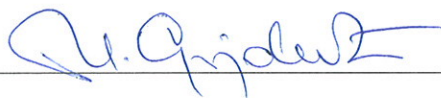
Комисија сматра да докторска дисертација кандидата Нине Симоновић, доктора медицине, под менторством проф. др Владимира Јаковљевића, представља оригинални научни и практични допринос у испитивању ефеката примењених супстанци на исхемијско/реперфузионо оштећење.

Комисија са задовољством предлаже предлаже Наставно-научном већу Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу да докторска дисертација под називом „Утицај прекондиционирања антагонистима L-типа калцијумских канала и никорандилом самостално и у комбинацији са хипербаричном оксигенацијом на функционални опоравак изолованог срца пацова“, кандидата Нине Симоновић буде позитивно оцењена и одобрена за јавну одбрану.



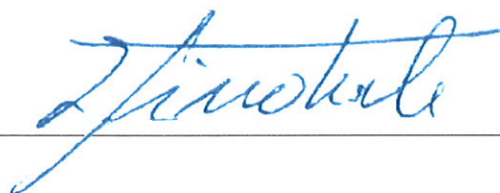
**ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ:**

**Доц. др Иван Срејовић**, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Физиологија*, председник



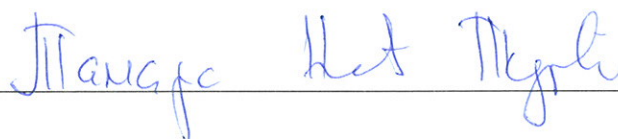
---

**Проф. др Жарко Финдерле**, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Љубљани за ужу научну област *Физиологија* (визитинг професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу), члан



---

**Доц. др Тамара Николић Турнић**, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Клиничка фармација*, члан



---

У Крагујевцу, 18.10.2018. године