



УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА
НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ

**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 10.02.2021. године, одлуком бр. IV-03-90/23 формирана је Комисија за оцену и одбрану завршене докторске дисертације под називом „Улога тиамина у инхибицији оксидативног стреса митохондрија и ендоплазматског ретикулума у анималном моделу доксорубицином индуковане кардиотоксичности” кандидата Тање Радоњић, у следећем саставу:

1. Доц. др Невена Јеремић, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Фармацевтска хемија*, председник;
2. Доц. др Маја Саздановић, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Хистологија и ембриологија*, члан;
3. Проф. др Зоран Тодоровић, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Београду за ужу научну област *Фармакологија, клиничка фармакологија и токсикологија*, члан;

Комисија је прегледала и проучила докторску дисертацију кандидата Тање Радоњић 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 Тање Радоњић под називом „Улога тиаминa у инхибицији оксидативног стреса митохондрија и ендоплазматског ретикулума у анималном моделу доксорубицином индуковане кардиотоксичности”, урађена под менторством доц. др Тамаре Николић Турнић, доцента Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Клиничка фармакологија, представља оригиналну научну студију која се бави испитивањем на анималном моделу ефеката тиаминa на оксидациони стрес митохондрија и ендоплазматског ретикулума код доксорубицином изазване кардиотоксичности.

Сматра се да је механизам којим доксорубицин доводи до појаве кардиотоксичности уско повезан са повећањем оксидативног стреса срца. Оксидацијом до семихинона, доксорубицин ослобађа реактивне кисеоничне врсте које изазивају липидну пероксидацију, оштећења ћелијске мембране и молекула ДНК, као и до програмиране ћелијске смрти. Срчана дисфункција током терапије је асимптоматска, међутим са развојем оксидационог стреса митохондрије кардиомиоцита постају инсуфицијентне доводећи до ехокардиографских промена, перикардитиса и декомпензоване кардиомиопатије. Иако је ефекат доксорубицина на кардиоваскуларни систем дозно-зависан, кардиотоксичност се може јавити и при примени ниских доза

Резултати овог истраживања указују да је примена доксорубицина значајно утицала на повећање активности срчаних ензима, СК-МВ, тропонина I и LDH, док је примена тиаминa значајно смањила концентрације у односу на контролне групе. Седмодневна примена тиаминa у терапијским дозама је ефикасна у погледу повећања ејекционе фракције леве коморе, повећања контрактилне способности срца и до значајне редукције насталог оксидационог стреса а до повећања одбрамбених механизма антиоксидативног система, чиме је потврђен кардиопротективни ефекат тиаминa и кардиотоксични ефекат доксорубицина. Резултати су указали на значајан кардиопротективни ефекат тиаминa на моделу доксорубицином-индуковане кардиотоксичности.

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: „*thiamine*“, „*oxidative stress*“, „*doxorubicin*“, „*cardiotoxicity*“ и „*isolated rat heart*“, нису пронађене студије сличног дизајна и методолошког приступа. Сходно наведеном, Комисија констатује да докторска дисертација кандидата Тање Радоњић под називом „Улога тиамина у инхибицији оксидативног стреса митохондрија и ендоплазматског ретикулума у анималном моделу доксорубицином индуковане кардиотоксичности“ представља резултат оригиналног научног рада.

2.3. Преглед остварених резултата рада кандидата у одређеној научној области

А. Лични подаци

Др Тања Радоњић је рођена 04.01.1990. године у Београду, а своје основно и средње образовање односно завршену Гимназију и Средњу музичку школу похађала је у Београду, након чега је уписала основне студије медицине на Медицинском факултету, Универзитета у Београду. Последњу годину Гимназије завршила је у Минесоти у Сједињеним америчким државама. Након обављеног стажа и положеног државног испита, своју лекарску праксу започиње 2015. године запослењем у Дому здравља Палилула у Служби опште медицине. Од августа 2019. године, Др Тања Радоњић се налази на специјализацији из Офталмологије у Клиничком центру Србије, Клиници за офталмологију. Студент је завршне године Докторских академских студија на Факултету медицинских наука, Универзитета у Крагујевцу, изборно подручје Експериментална и примењена физиологија са спортском медицином. Последњих година је посвећена усавршавању из области естетске медицине а била је учесник и многих других међународних конференција из области медицине. Члан је комитета знања Србије, SESIAM удружења и Светског удружена за антиејџинг медицину (WOSIAM (*World Society of Interdisciplinary Anti-aging Medicine*)). Одлично познаје рад на рачунару као и енглески, немачки и шпански језик.

Кандидат је аутор више оригиналних научних радова објављених у часописима индексираним на SCI листи: 2 публикације (у 1 први аутор) и 1 публикација у националном часопису.

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

1. **Radonjic T**, Rankovic M, Ravic M, Zivkovic V, Srejovic I, Jeremic J, Jeremic N, Sretenovic J, Matic S, Jakovljevic V, Nikolic Turnic T. The Effects of Thiamine Hydrochloride on Cardiac Function, Redox Status and Morphometric Alterations in Doxorubicin-Treated Rats. *Cardiovasc Toxicol.* 2020;20(2):111-120. **M22**
2. 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;10:892. **M21**
3. **Radonic 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.* 2020; 21 (3): 263-270 **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. Наслов докторске дисертације и спроведеног истраживања се поклапају. Докторска дисертација Тање Радоњић садржи следећа поглавља: Увод, Циљеви истраживања, Материјал и методе, Резултати, Дискусија, Закључци и Литература. Написана је на 101 страни и има 10 табела, 7 графика и 12 слика. Поглавље Литература садржи 152 цитирање библиографске јединице из иностраних и домаћих стручних публикација.

У уводном делу и теоретском разматрању, кандидат је на свеобухватан, јасан и прецизан начин и цитирајући релевантну литературу изложио актуелна сазнања о

кардиотоксичности, оксидационом стресу и значају антиоксидационог капацитета тиамина.

Циљеви истраживања јасно су изложени и дефинисани у складу са одобреним приликом пријаве тезе. Кандидат је у свом раду испитивао утицаји тиамина на превенцију настајања оксидационог стреса код кардиотоксичности изазване применом доксорубицина са посебним освртом на митохондријални и оксидациони стрес ендоплазматског ретикулума.

Материјал и методологија рада су детаљно и прецизно формулисани и подударују се са одобреним приликом пријаве тезе. Етичке комисије за заштиту добробити огледних животиња Факултета медицинских наука, Универзитета у Крагујевцу. Све експерименталне процедуре су урађене у складу са етичким принципима европске регулативе број 2010/63 за заштиту лабораторијских животиња.

Истраживање је обухватило 48 пацова мушког пола Wistar albino соја (12 пацова по групи), старости 12 недеља и просечне телесне масе 350 грама. У односу на третман, све животиње су биле подељене у четири групе а испитивана је ехокардиографија, кардиодинамика изолованог срца, ензими антиоксидационе заштите а рађене су и патохистолошке анализе.

Резултати истраживања су систематично приказани и добро документовани табелама (укупно 7), графиконима (укупно 7) и сликама (укупно 4). Приказ резултата је прегледан и разумљив. Показано је да је примена тиамина регулисала редокс статус.

Закључује се да примена доксорубицина значајно утиче на повећање активности срчаних ензима, док је примена тиамина значајно смањила њихову концентрацију. Примена тиамина у терапијским оквирима током седам дана пре примене доксорубицина је ефикасна у погледу побољшања контрактилне способности миокарда али и у погледу антиоксидационих капацитета које тиамин носи.

У поглављу „Дискусија“ детаљно су анализирани и објашњени резултати добијеног истраживања и упоређивани са доступним литературним подацима из исте области.

На основу претходно изнетих чињеница, Комисија сматра да завршена докторска дисертација кандидата Тање Радоњић под називом „Улога тиамина у инхибицији оксидативног стреса митохондрија и ендоплазматског ретикулума у анималном моделу

доксорубицином индуковане кардиотоксичности”, по обиму и квалитету израде у потпуности одговара пријављеној теми дисертације.

2.5. Научни резултати докторске дисертације

Примена доксорубицина је значајно утицала на повећање активности срчаних ензима, СК-МВ, Тропонина 1 и LDH, док је примена тиамина значајно смањила концентрације у односу на контролне групе.

Седмодневна примена тиамина у терапијским дозама је ефикасна у погледу повећања ејекционе фракције леве коморе, чиме је потврђен кардиопротективни ефекат тиамина и кардиотоксични ефекат доксорубицина.

Егзогени тиамин има заштитни ефекат у односу на доксорубицининдуковане субакутне кардиотоксичности повећањем контрактилне способности срца и то повећањем нивоа $Dp/dt \max$ и $dp/dtmin$

Динамика SLVP била је врло слична претходним кардиодинамским параметрима, што је још један разлог за веровање да би тиамин могао имати заштитне ефекте на функционалне параметре срца.

Као антиоксиданс, тиамин примењен током седам дана пре примене високе кумулативне дозе доксорубицина је довео до значајне редукције насталог оксидационог стреса и до повећања одбрамбених механизма антиоксидативног система.

Мофрометријским методама и патохистолошким анализама ткива срца потврђени су цитотоксични ефекти доксорубицина и заштитни ефекти тиамина.

Доксорубицин значајно утиче на повећање експресије Вах и каспазе-3, док примена тиамина пре доксорубицина значајно смањује експресију истих протеина.

2.6. Примењивост и корисност резултата у теорији и пракси

Добијени резултати истраживања дају оригиналан и битан допринос у сагледавању утицаја коришћења тиамина као једињења са високим антиоксидационим капацитетом код пацијената на терапији доксорубицином. Имајући у виду велики број пацијената који су на хемиотерапији и повећање учесталости кардиотоксичности, у наредним годинама се очекује велики помак у погледу откривања потенцијалих кардиопротективних средстава, а

тиамин се свакако због тренутно актуелних истраживања кандидује за једно од њих. Свеобухватно, добијени резултати могу бити основ за даља истраживања сличног дизајна.

2.7. Начин презентирања резултата научној јавности

Резултати ове студије публиковани су као оригинално истраживање у часопису индексираном на SCI листи.

1. **Radonjić T, Ranković M, Ravić M, Živković V, Srejić I, Jeremić J, Jeremić N, Sretenović J, Matic S, Jakovljević V, Nikolić Turnić T. The Effects of Thiamine Hydrochloride on Cardiac Function, Redox Status and Morphometric Alterations in Doxorubicin-Treated Rats. Cardiovasc Toxicol. 2020;20(2):111-120. M22**

ЗАКЉУЧАК

Комисија за оцену и одбрану завршене докторске дисертације кандидата Тање Радоњић под називом „Улога тиаминa у инхибицији оксидативног стреса митохондрија и ендоплазматског ретикулума у анималном моделу доксорубицином индуковане кардиотоксичности” сматра да је истраживање у оквиру тезе базирано на актуелним сазнањима и валидној методологији и да је прецизно и адекватно постављено и спроведено.

Комисија сматра да докторска дисертација кандидата Тање Радоњић, урађена под менторством доц. др Тамаре Николић Турнић, доцента Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, представља оригинални научни допринос у испитивању ефеката примене тиаминa на оксидациони стрес код доксорубицином изазване кардиотоксичности.

Комисија са задовољством предлаже Наставно-научном већу Факултета Медицинских наука Универзитета у Крагујевцу да докторска дисертација под називом „Улога тиаминa у инхибицији оксидативног стреса митохондрија и ендоплазматског ретикулума у анималном моделу доксорубицином индуковане кардиотоксичности”, кандидата Тање Радоњић буде позитивно оцењена и одобрена за јавну одбрану.

ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ:

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

Невенић

Доц. др Маја Саздaнoвић, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Хистологија и ембриологија*, члан

Маја Саздaнoвић

Проф. др Зоран Тодоровић, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Београду за ужу научну област *Фармакологија, клиничка фармакологија и токсикологија*, члан

Зоран Тодоровић

У Крагујевцу, 18.02.2021. године