

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА
НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА
У КРАГУЈЕВЦУ

1	08.05.2019.		
05	5678-1		

**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 09.04.2019. године, одлуком бр. IV-03-274/14 формирана је Комисија за оцену и одбрану завршене докторске дисертације под називом „Утицај субхроничног оптерећења хомоцистеином на коронарну хемодинамику и оксидациони стрес код пацова: ефекти сумпоровитих аминокиселина (метионина, N-ацетилцистеина и цистеина) и неорганског Na-хидрогенсулфида” кандидата Тање Шобот, у следећем саставу:

1. **Проф. др Владимир Јаковљевић**, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Физиологија*, председник;
2. **Проф. др Владимир Живковић**, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Физиологија*, члан;
3. **Проф. др Ненад Понорац**, ванредни професор Медицинског факултета Универзитета у Бањој Луци за ужу научну област *Физиологија*, члан.

Комисија је прегледала и проучила докторску дисертацију кандидата Тање Шобот 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 Шобот под називом „Утицај субхроничног оптерећења хомоцистеином на коронарну хемодинамику и оксидациони стрес код пацова: ефекти сумпоровитих аминокиселина (метионина, N-ацетилцистеина и цистеина) и неорганског Na-хидрогенсулфида“, урађена под менторством проф. др Драгана Ђурића, редовног професора Медицинског факултета Универзитета у Београду за ужу научну област Физиологија, представља оригиналну научну студију која се бави испитивањем ефеката сумпоровитих аминокиселина и Na-хидрогенсулфида на промене у коронарној хемодинамици и оксидационом стресу срца пацова подвргнутих субхроничном оптерећењу хомоцистеином.

Метионин (α -амино γ -метил тиобутерна киселина) је есенцијална аминокиселина која спада у тиоаминске киселине односно у аминокиселине које садрже у својој структури сумпор. Пут разлагања метионина је врло сличан биосинтези цистеина и започиње превођењем S-аденозилметионина (SAM) који предаје метил-групу другим једињењима и тако прелази у S-аденозилхомоцистеин (SAH), а затим даље у хомоцистеин. Поремећај у метаболизму метионина је процес у коме долази до накупљања цистеина и његовог димера хомоцистеина што може имати значајне клиничке последице као што су склоност ка тромбози, хипертензији, неким метаболичким и ендокриним поремећајима. Сама дефиниција хиперхомоцистеинемije (Hhcy) се директно односи на високе концентрације укупног хомоцистеина у крви односно раст и слободног и циркулишућег хомоцистеина. Имајући у виду многобројне друге факторе ризика за настанак кардиоваскуларног обољења, још увек се не зна тачан међусобан однос свих тих фактора ризика са хиперхомоцистеинемijом. Најзначајнији традиционални фактори ризика (дислипидемија, конзумирање цигарета и повишен крвни притисак) позитивно корелирају са вредностима хомоцистеина. Посебно снажна корелација је утврђена између хипертензије и вредности укупног хомоцистеина и има највећи значај, док су подаци о повезаности пушења и хомоцистеина најоскуднији а ослањају се на опасност од смањеног уноса многих важних нутритивних састојака укључујући витаминске кофакторе метаболизма хомоцистеина.

N-ацетил-L-цистеин је регистрован као лек и суплемент који се првенствено користи као муколитик и помаже у разградњи густих секретета код респираторних поремећаја инфективне природе као симптоматска терапија, али је регистрован и као антидот код предозирања парацетамолом односно ацетаминофенина.

Na-хидрогенсулфид је значајан као донор водоник сулфида, гасотрансмитера са потенцијалним способностима у снижавању нивоа оксидационог стреса али и као обећавајуће потенцијално терапеутско средство у третману многих васкуларних болести.

Циљ ове експерименталне студије био је испитивање утицаја субхроничког третмана екзогеног хомоцистеина (DL-хомоцистеин) на кардиодинамику срца, коронарну циркулацију и маркере оксидационог стреса, као и испитивање утицаја директне примене једињења која садрже сумпор (метионин, цистеин, N-ацетил-L-цистеин и Na-хидрогенсулфид) на кардиоваскуларни систем пацова као и испитати могуће механизме деловања и настанка потенцијалних ефеката.

Анализом резултата овог истраживања закључује се да ефекти сумпоровитих аминокиселина (L-Meth, L-Cys, NAC) и неорганског NaHS имају значајну улогу у патофизиологији кардиоваскуларног система при чему им је главна карактеристика дозно-зависан ефекат на функцију кардиоваскуларног система што је и основна карактеристика једињења која у свом саставу имају сумпор.

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: „*hyperhomocysteinemia*“, „*sulfur amino acids*“, „*oxidative stress*“, „*homocysteine*“, „*reactive oxygen species*“, „*L-methionine*“, „*L-cysteine*“ и „*N-acetylcysteine*“ нису пронађене студије сличног дизајна и методолошког приступа. Сходно наведеном, Комисија констатује да докторска дисертација кандидата Тање Шобот под називом „Утицај субхроничног оптерећења хомоцистеином на коронарну хемодинамику и оксидациони стрес код пацова: ефекти сумпоровитих аминокиселина (метионина, N-ацетилцистеина и цистеина) и неорганског Na-хидрогенсулфида“ представља резултат оригиналног научног рада.

2.3. Преглед остварених резултата рада кандидата у одређеној научној области

А. Лични подаци

Др Тања Шобот је рођена 24.04.1978. године у Бања Луци, Босна и Херцеговина. Медицински факултет Универзитета у Бања Луци завршила је 2009. године, са просечном оценом 8,27 и стекла звање доктора медицине. У 2019. години је уписала 3. годину докторских академских студија на Факултету медицинских наука Универзитета у Крагујевцу – смер Експериментална и примењена физиологија са спортском медицином. 2011. године изабрана је за сарадника у настави на Катедри за физиологију на Медицинском факултету Универзитета у Бања Луци, а 2012. године изабрана је за асистента. Члан је Коморе доктора Републике Српске и Друштва доктора Републике Српске.

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 испунила услов за одбрану докторске дисертације.

У истраживању под називом „The effects of sulfur-containing compounds on redox status in homocysteine-treated rats“ у коме је кандидат први аутор представљен је део резултата саме докторске дисертације. Циљ овог истраживања је био да се испитају потенцијалне разлике у ефектима различитих сумповитих аминокиселина и Na-хидрогенсулфида на редокс равотежу кардиоваскуларног система у раној фази хиперхомоцистеинемije. Показано је да се ефекти примењених аминокиселина (метионина, N-ацетилцистеина и цистеина) и Na-хидрогенсулфида значајно разликују у зависности од претходне субхроничне примене DL-хомоцистеина. Резултати овог истраживања су публиковани у часопису категорије **M23** (*Acta Poloniae Pharmaceutica and Drug Research*, 2019;76(1):147-57)

У студији под називом „Protective Effects of Galium verum L. Extract against Cardiac Ischemia/Reperfusion Injury in Spontaneously Hypertensive Rats“ испитивани су ефекти метанолског екстракта ивањског цвећа (*Galium verum L.*) на исхемијско-реперфузионо оштећење изолованог срца пацова. Резултати овог истраживања су показали да *Galium verum* делује позитивно на контрактилност миокарда, систолну функцију и коронарни

вазодилататорни одговор након исхемије. Резултати овог истраживања су публиковани у часопису категорије **M21** (Oxid Med Cell Longev. 2019;2019:4235405.)

У истраживању под називом „The effects of L-arginine and L-NAME on coronary flow and oxidative stress in isolated rat hearts“ циљ је био процена ефеката акутне администрације L-аргинина на коронарни проток и маркере оксидационог стреса, самостално и/или у присуству L-NAME (неселективни инхибитор NO синтазе), на изолованим срцима пацова. Резултати овог истраживања указују на то да L-аргинин незнатно повећава коронарни проток, незнатно повећава нивое азот монооксида, TBARS-а и супероксид анјон радикала. Резултати овог истраживања су публиковани у часопису категорије **M51** (Ser J Exp Clin Res. 2015;16(4):297-304).

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

1. **Sobot T**, Zivkovic V, Srejavic I, Jeremic J, Nikolic Turnic T, Ponorac N, Petkovic A, Jakovljevic V, Djuric D. The effects of sulfur-containing compounds on redox status in homocysteine-treated rats. Acta Poloniae Pharmaceutica ñ Drug Research 2019;76(1):147-57. **M23**
2. Bradic J, Zivkovic V, Srejavic I, Jakovljevic V, Petkovic A, Turnic TN, Jeremic J, Jeremic N, Mitrovic S, **Sobot T**, Ponorac N, Ravic M, Tomovic M. Protective Effects of Galium verum L. Extract against Cardiac Ischemia/Reperfusion Injury in Spontaneously Hypertensive Rats. Oxid Med Cell Longev. 2019;2019:4235405. **M21**
3. **Šobot T**, Matavulj A, Jakovljević V, Nikolić T, Živković V, Jeremić N, Đurić D. The effects of L-arginine and L-name on coronary flow and oxidative stress in isolated rat heart. Ser J Exp Clin Res. 2015;16(4):297-304. **M51**

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

Сprovedено истраживање у потпуности је усклађено са пријављеном темом докторске дисертације. Циљеви истраживања и примењена методологија идентични су са одобреним у пријави тезе. Докторска дисертација др Тање Шобот садржи следећа поглавља: Увод, Циљеви истраживања, Материјал и методе, Резултати, Дискусија, Закључци и Литература. Написана је на 158 страна и има 8 табела, 118 графика и 3

слике. Поглавље Литература садржи 200 цитираних библиографских јединица 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 метаболизму хомоцистеина, као и поремећајима метаболизма хомоцистеина и последицама наведених поремећаја, улози хиперхомоцистеинемije у настајању ендотелне дисфункције и кардиоваскуларних болести, као и потенцијалној улози сумпоровитих једињења аминокиселина и неорганских донора водоник-сулфида у развоју поменутих поремећаја.

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 синхроничког третмана егзогеног хомоцистеина (DL-хомоцистеин) на кардиодинамику срца, коронарну циркулацију и маркере оксидационог стреса, као и да се испитају ефекти директне примене једињења која садрже сумпор (метионин, цистеин, N-ацетил-L-цистеин и Na-хидроген сулфид) на кардиоваскуларни систем пацова као и могуће механизме деловања и настанка потенцијалних ефеката.

Материјал и методологија рада су детаљно и прецизно формулисани и подударaju се са одобреним приликом пријаве тезе. Истраживање је дизајнирано као експериментална студија са испитивањем анималног материјала *ex vivo*. Планирано истраживање је обухватило 96 пацова, Wistar albino соја, мушког пола. DL-хомоцистеин у дози од 0,45 $\mu\text{mol/g}$ телесне тежине, се примењивао два пута дневно (дозни интервал 8 часова) субкутаном применом у трајању од 14 дана. У исто време, животињама у контролној групи се применио 0,5 ml физиолошког раствора на исти начин.

Резултати истраживања су систематично приказани и добро документовани табелама (укупно 6) и графиконима (укупно 118). Показано је да ефекти сумпоровитих аминокиселина (L-Meth, L-Cys, NAC) и неорганског NaHS имају значајну улогу у патофизиологији кардиоваскуларног система при чему им је главна карактеристика дозно-зависан ефекат на функцију кардиоваскуларног система што је и основна карактеристика једињења која у свом саставу имају сумпор. Такође, уочава се да одсуству чак и благо повишених вредности укупног хомоцистеина, сумпоровита једињења утичу на повећање контрактилне способности изолованог срца пацова уз неизмењену коронарну циркулацију.

У поглављу „Дискусија“ детаљно су објашњени резултати истраживања, тако што је појединачно образложени ефекти сумпоровитих једињења на биорасположивост укупног хомоцистеина, ефекти сумпоровитих једињења на функцију миокарда и коронарну циркулацију и ефекти сумпоровитих аминокиселина на биомаркере оксидационог стреса.

На основу претходно изнетих чињеница, Комисија сматра да завршена докторска дисертација кандидата др Тање Шобот под називом „Утицај субхроничног оптерећења хомоцистеином на коронарну хемодинамику и оксидациони стрес код пацова: ефекти сумпоровитих аминокиселина (метионина, N-ацетилцистеина и цистеина) и неорганског Na-хидрогенсулфида“, по обиму и квалитету израде у потпуности одговара пријављеној теми дисертације.

2.5. Научни резултати докторске дисертације

На основу резултата истраживања могу да се изведу закључци да у присуству благо повишених вредности укупног хомоцистеина (10-15 $\mu\text{mol/L}$) директна примена сумпоровитих аминокиселина (L-Meth, L-Cys, NAC) и неорганског NaHS испољава благо протективно дејство и ублажава оштећења контрактилности и коронарне циркулације услед штетног дејства DL-Hcy. Доминантан ефекат остварују N-ацетил-L-цистеин као и неоргански натријум хидроген сулфид у погледу промене функције миокарда у односу на остале испитиване супстанце. Хомоцистеин утиче на редокс равнотежу, повећава производњу РОС-а, смањује антиоксидативну одбрану и делује као укупни про-оксидант. Ефекти једињења која садрже сумпор значајно се разликују у зависности од присуства и концентрације хомоцистеина, нека од њих могу дати потпуно супротне ефекте у зависности од тога да ли делују у присуству хомоцистеина.

2.6. Примењивост и корисност резултата у теорији и пракси

Добијени резултати истраживања дају оригиналан и веома важан допринос разумевању улоге испитиваних сумпоровитих једињења на промене изазване хиперхомоцистеинемijом у кардиоваскуларном систему, чиме се отвара низ могућности за испитивање њихове потенцијалне клиничке примене. Такође, резултати овог истраживања

ЗАКЉУЧАК

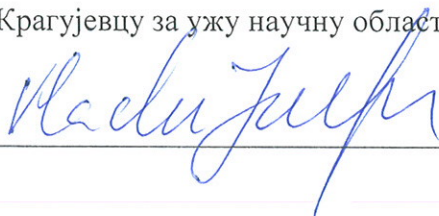
Комисија за оцену и одбрану завршене докторске дисертације кандидата др Тање Шобот под називом „Утицај субхроничног оптерећења хомоцистеином на коронарну хемодинамику и оксидациони стрес код пацова: ефекти сумпоровитих аминокиселина (метионина, N-ацетилцистеина и цистеина) и неорганског Na-хидрогенсулфида” 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 др Тање Шобот, под менторством проф. др Драгана Ђурића, представља оригинални научни допринос у испитивању ефеката хиперхомоцистеинемије на кардиоваскуларни систем, као и утицаја сумпоровитих аминокиселина на промене изазване хиперхомоцистеинемијом.

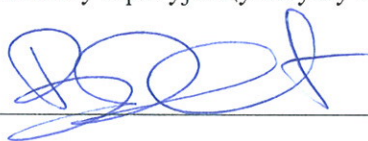
Комисија са задовољством предлаже предлаже Наставно-научном већу Факултета Медицинских наука Универзитета у Крагујевцу да докторска дисертација под називом „Утицај субхроничног оптерећења хомоцистеином на коронарну хемодинамику и оксидациони стрес код пацова: ефекти сумпоровитих аминокиселина (метионина, N-ацетилцистеина и цистеина) и неорганског Na-хидрогенсулфида“, кандидата др Тање Шобот буде позитивно оцењена и одобрена за јавну одбрану.

ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ:

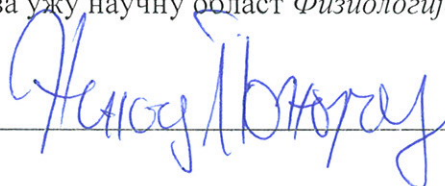
Проф. др Владимир Јаковљевић, редовни професор Факултета медицинских наука
Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Физиологија*, председник



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



Проф. др Ненад Понорац, ванредни професор Медицинског факултета Универзитета
у Бањој Луци за ужу научну област *Физиологија*, члан



У Крагујевцу, 15.04.2019. године