

**УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА
НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ**

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА
У КРАГУЈЕВЦУ

ПРИМЉЕНО:			
Орг.јед.	Број	Датум	Вредност
05	7335	19.07.2023	

1. Одлука Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу

На седници Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу, одржаној 14.06.2023. године, одлуком број IV-03-423/26 формирана је Комисија за оцену и одбрану завршене докторске дисертације под називом „Ефекти различитих антихипертензивних агенаса на исхемијско/реперфузиони поремећај изолованог срца пацова са хипертензијом“ кандидата Невене Драгашевић, у следећем саставу:

1. **др Владимир Јаковљевић**, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Физиологија*, председник;
2. **др Владимир Живковић**, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Физиологија*, члан;
3. **др Ранко Шкрбић**, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Бања Луци за ужу научну област *Фармакологија и токсикологија*, члан.

Комисија је прегледала и проучила докторску дисертацију Невене Драгашевић и подноси Наставно-научном већу следећи

2. Извештај комисије о оцени и одбрани завршене докторске дисертације

2.1. Опис докторске дисертације

Докторска дисертација кандидата Невене Драгашевић под називом „Ефекти различитих антихипертензивних агенаса на исхемијско/реперфузиони поремећај изолованог срца пацова са хипертензијом“, урађена је под менторством проф. др Тамаре Николић Турнић, ванредног професора Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Клиничка фармација*.

У уводном делу и теоретском разматрању, кандидат је на јасан и прецизан начин и цитирајући релевантну литературу изложио релевантне информације које се односе на артеријску хипертензију, врстама и класификацијама артеријске хипертензије, фармаколошким и нефармаколошким тераписјким могућностима у лечењу артеријске хипертензије, оксидационом стресу и улози оксидационог стреса у настајању артеријске

хипертензије, као и компликацијама артеријске хипертензије, као и исхемијско-реперфузионој (И/Р) повреди миокарда.

Циљеви и хипотезе истраживања јасно су изложени и дефинисани у складу са одобреним приликом пријаве тезе. Циљ студије је био да се утврде ефекти субхроничне терапије различитим антихипертензивним лековима на И/Р дисфункцију срца код хипертензивних пацова по моделу глобалне исхемије на изолованом срцу пацова.

Материјал и методе рада су прецизно формулисани и подударају се са одобреним приликом пријаве тезе. Истраживање је спроведено на 80 спонтано хипертензивних Wistar Kyoto пацова мужјака, груписаних у 8 група. Животиње су третиране четири недеље са 10 mg/kg хидрохлоротиазида, индапамида, зофеноприла, спиронолактона или њихових комбинација (ЗХС, ЗИС) per os. Након третмана спроведена су хемодинамска мерења, ехокардиографија и процена функције миокарда према Langendorff ретроградној методи перфузије. Индуковани модел глобалне исхемије је подразумевао примену 20 минута исхемије, а затим 30 минута реперфузије на срце (И20:Р30). Маркери оксидативног стреса одређивани су из коронарног венског ефлуента, плазме и лизата еритроцита спектрофотометријски. Узорци ткива срца и бубрега су патохистолошки анализирани.

Третман комбинацијом АЦЕ-инхибитора и дуретика значајно је снизио крвни притисак спонтанохипертензивних пацова, ублажио хипертрофију леве коморе и повећао ејекциону фракцију, док на оксидациони статус није деловао. С друге стране самостална примена сва три испитивана диуретика је показала изузетан антиоксидативни потенцијал. Патохистолошка анализа узорака ткива срца и бубрега, указује да субхронична примена антихипертензивних агенаса не доводи до значајних промена у овим органима. Праћење срчане функције спонтанохипертензивних пацова ex vivo дало је увид у кардиопротективне ефекте индапамида.

У поглављу „Дискусија“ детаљно су објашњени резултати истраживања, коментарисањем у односу на резултате претходно објављених истраживања.

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

Као један од главних чинилаца у патогенези артеријске хипертензије и последичне ендотелне дисфункције, повећане васкуларне контрактилности и последичног ремоделовањем целог васкуларног корита управо се наводи оксидациони стрес, оксидо-антиоксидни дисбаланс, прекомерна производња ROS и поремећај производње антиоксидативних компоненти. Ендотелна дисфункција, пероксидација липида, инфламација и повећана контрактилност и васкуларно ремоделовање су последице оксидационог стреса и фактори који доприносе развоју артеријске хипертензије. Услед присуства ових фактора, велике флексибилне артерије постају круте, губе флексибилност и имају друге промене у механичким својствима која доводе до смањења усклађености, што резултује повишеним крвним притиском. Штавише, активација ренин ангиотензинског система (РАС) продубљује ремоделовање кардиоваскуларних ткива, промовишући

запаљење. Све ове физиолошке промене се јављају са старењем, али артеријска хипертензија убрзава ове процесе.

Исхемија срчаног мишића углавном настаје услед потпуне или делимичне опструкције крвних судова који га исхрањују. Поред тога што исхемија за последицу има оштећење миокарда, парадокс је да после поновног успостављања протока крви настају бројни стресогени чиниоци који накнадно оштећују миокард доводећи до тзв. исхемијско/реперфузионе повреде (И/Р). Исхемија је врло честа последица различитих кардиоваскуларних болести, која за последицу има дисбаланс у рН вредности, снижење дотока кисеоника у исхемично ткиво и поремећај концентрације K^+ и Ca^{2+} , што све скупа узрокује срчану дисфункцију, поремећај ритма, инфаркт миокарда.

Смернице ESC/ESH 2018 су потврдиле да су 5 главних класа антихипертензивних лекова препоручених за терапију хипертензије: диуретици (тиазидни и диуретици слични тиазидима као што су хлорталидон и индапамид), антагонисти бета адренергичких рецептора, антагонисти калцијумских канала, инхибитори ангиотензин конвертујућег ензима (АЦЕ-инхибитори) и блокатори ангиотензинских рецептора, погодних за почетак и лечење хипертензије, било као монотерапија или у комбинованој терапији. Монотерапија се код већине хипертензивних пацијената показала као неефикасна, па се све чешће лечење хипертензије започиње комбинацијом два лека, тако да нове смернице напуштају препоруке монотерапије како би се минимизовали ниска адхеренција и терапијска инерција које су глави узроци слабе контроле крвног притиска код хипертензивних пацијената.

Имајући у виду наведене чињенице циљ ове студије био је да се утврди ефекте субхроничне терапије различитим антихипертензивним лековима на И/Р дисфункцију срца код хипертензивних пацова по моделу глобалне исхемије на изолованом срцу пацова.

2.3. Оцена да је урађена докторска дисертација резултат оргиналног 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: „*thiazide diuretics*“, „*aldosterone antagonist*“, „*ACE inhibitors*“, „*essential hypertension*“, „*ischemia/reperfusion*“, „*Wistar Kyoto strain*“, „*arterial hypertension*“ и „*spontaneously hypertensive rats*“ нису пронађене студије сличног дизајна и методолошког приступа. Сходно наведеном, Комисија констатује да докторска дисертација кандидата Невене Драгашевић под називом „Ефекти различитих антихипертензивних агенаса на исхемијско/реперфузиони поремећај изолованог срца пацова са хипертензијом“ представља резултат оригиналног научног рада.

2.4. Преглед остварених резултата рада кандидата у одређеној научној области

А. Лични подаци

Драгашевић Невена, рођена у Крагујевцу 07. фебруара 1977. године. У периоду од 1991-1995. године завршила Гимназију у Крагујевцу. Медицински факултет Универзитета у Крагујевцу уписала 1995. године, а 1999. године школовање наставила на Медицинском

факултету Универзитета у Београду, где је дипломирала у фебруару 2003. године са просечном оценом 8,69. Приправнички стаж завршава у оквиру Клиничког центра Крагујевац као и у Дому здравља у Крагујевцу. У августу 2005. године почиње да ради у Галеници А.Д на позицији стручног сарадника где је и данас запослена. У октобру 2015. године започиње Докторске академске студије на Факултету медицинских наука у Крагујевцу на изборном подручју Клиничка и експериментална примењена физиологија са спортском медицином. У септембру 2020. године започиње специјализацију из Клиничке фармакологије на Факултету медицинских наука у Крагујевцу.

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.

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

1. **Dragasevic N, Savic M, Mihajlovic K, Zivkovic V, Andjic M, Draginic N, Zdravkovic N, Bolevich S, Bolevich S, Jakovljevic V, Nikolic Turnic T.** The impact of different diuretics on regression of myocardial reperfusion injury in spontaneously hypertensive rats. *Mol Cell Biochem.* 2023;478(8):1803-1812. **M23**
2. **Dragasevic N, Jakovljevic V, Zivkovic V, Draginic N, Andjic M, Bolevich S, Jovic S.** The role of aldosterone inhibitors in cardiac ischemia-reperfusion injury. *Can J Physiol Pharmacol.* 2021;99(1):18-29. **M23**
3. **Vuckovic-Filipovic J, Dragasevic N, Djokic B and Ratinac M.** Carotid sinus syndrome - case report. 2022. *Ser J Exp Clin Res.* doi: 10.2478/sjecr-2022-0041. **M51**

2.5. 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 кандидата Невене Драгашевић садржи следећа поглавља: Увод, Циљеви и хипотезе, Материјал и методе, Резултати, Дискусија, Закључци и Литература. Поглавље Литература садржи 153 цитираних библиографских јединица из иностраних и домаћих стручних публикација.

На основу претходно изнетих чињеница, Комисија сматра да завршена докторска дисертација кандидата Невене Драгашевић под називом „Ефекти различитих антихипертензивних агенаса на исхемијско/реперфузиони поремећај изолованог срца пацова са хипертензијом“, по обиму и квалитету израде у потпуности одговара пријављеној теми дисертације.

2.6. Научни резултати докторске дисертације

1. Хронична администрација антихипертензивних лекова самостално или у комбинацији је имала утицај на поједине кардиодинамске параметре изолованог срца спонтанохипертензивних пацова, праћено *ex vivo*:
 - индапамид је свеобухватно гледани побољшао срчану функцију
 - хидрохлортизид се издвојио по повољном дејству на срчану фреквенцу
2. Хронична администрација комбиноване терапије (АЦЕ-инхибитор и два диуретика) је:
 - ублажила хипертрофију леве коморе
 - повећала ејекциону фракцију срца (праћено *in vivo*)
3. Хронична администрација антихипертензивних лекова је снизила крвни притисак спонтанохипертензивних пацова, али је једино примена њихових комбинација (АЦЕ-инхибитор и два диуретика) довела до статистички значајног снижења.
4. Хронична администрација различитих антихипертензивних лекова самостално или у комбинацији је имала значајан утицај на коронарни и системски оксидациони статус спонтанохипертензивних пацова:
 - диуретици примењени као монотерапија (хидрохлортиазид, спиронолактон и индапамид) су испољили антиоксидативни потенцијал
 - у комбинованој примени, тестирани антихипертензиви и диуретици су показали благи прооксидативни потенцијал
5. Хронична администрација антихипертензивних лекова самостално или у комбинацији није довела до значајних хистопатолошких промена изолованог срца и бубрега спонтанохипертензивних пацова.

2.7. Примењивост и корисност резултата у теорији и пракси

Добијени резултати истраживања дају оригиналан допринос разумевању ефеката различитих група антихипертензива на исхемијско-реперфузиону повреду.

2.8. Начин презентирања резултата научној јавности

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

1. **Dragasevic N, Savic M, Mihajlovic K, Zivkovic V, Andjic M, Draginic N, Zdravkovic N, Bolevich S, Bolevich S, Jakovljevic V, Nikolic Turnic T.** The impact of different diuretics on regression of myocardial reperfusion injury in spontaneously hypertensive rats. *Mol Cell Biochem.* 2023;478(8):1803-1812. **M23**

ЗАКЉУЧАК

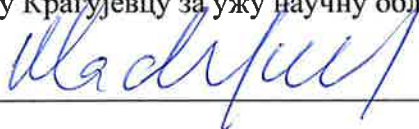
Комисија за оцену и одбрану завршене докторске дисертације кандидата Невене Драгашевић под називом „Ефекти различитих антихипертензивних агенаса на исхемијско/реперфузиони поремећај изолованог срца пацова са хипертензијом“, сматра да је истраживање у оквиру тезе базирано на актуелним сазнањима и валидној методологији и да је адекватно постављено и спроведено.

Комисија сматра да докторска дисертација кандидата Невене Драгашевић, урађена под менторством проф. др Тамаре Николић Турнић, даје оригинални допринос разумевању ефеката различитих група антихипертензива на исхемијско-реперфузиону повреду.

Комисија предлаже предлаже Наставно-научном већу Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу да докторска дисертација под називом „Ефекти различитих антихипертензивних агенаса на исхемијско/реперфузиони поремећај изолованог срца пацова са хипертензијом“, кандидата Невене Драгашевић буде позитивно оцењена и одобрена за јавну одбрану.

ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ:

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



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



др **Ранко Шкрбић**, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Бања
Луци за ужу научну област *Фармакологија и токсикологија*, члан



У Крагујевцу, 13.07.2023. године