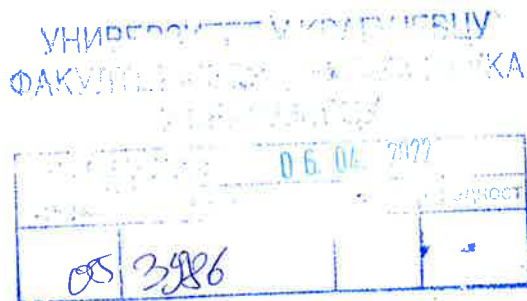


УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА
НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ



**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 16.03.2022. године, одлуком број IV-03-186/25 формирана је Комисија за оцену и одбрану завршене докторске дисертације под називом „Утицај миноциклина на исхемијско/реперфузиону повреду изолованог срца хипертензивних и дијабетичних пацова“ кандидата Николе Шобота, у следећем саставу:

1. **Проф. др Владимир Милорадовић**, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Интерна медицина*, председник;
2. **Проф. др Ранко Шкрбић**, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Бањој Луци за ужу научну област *Фармакологија и токсикологија*, члан;
3. **Проф. др Иван Срејовић**, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област за ужу научну област *Физиологија*, члан.

Комисија је прегледала и проучила докторску дисертацију Николе Шобота 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 Николе Шобота под називом „Утицај миноциклина на исхемијско/реперфузиону повреду изолованог срца хипертензивних и дијабетичних пацова“, урађена под менторством проф. др Владимира Јаковљевића, редовног професора Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Физиологија, представља оригиналну научну студију која се бави проценом ефеката прекондиционирања и посткондиционирања миноциклином на функционални и морфолошки опоравак срца пацова након исхемијско/реперфузионе повреде миокарда.

Коронарна болест артерија је једна од најчешћих болести срца и главни је узрок оболевања и смртности широм света. Оштећење ткива миокарда у акутном инфаркту миокарда настаје управо због артеријске оклузије која узрокује исхемију док накнадно успостављање поновног протока крви може да резултира реперфузијском повредом. У фармаколошкој терапији и превенцији исхемијско/реперфузионе повреде током претходне две деценије учињено је много напора како би се пронашао што ефикаснији агенс који би могао да умањи морфолошка и функционална оштећења миокарда након исхемије и реперфузије. Позитивни плејотропни ефекти миноциклина приписују се различитим механизмима укључујући антиинфламацијско, антиоксидационо и антиапоптозоно дејство, као и инхибиција металопроотеиназа.

Истраживање је обухватило 72 пацова мушког пола. Пацови су сврстани у групе на основу присуства дијабетеса типа 2 или хипертензије као и на основу неког од типа кондиционирања миноциклином: прекондиционирање миноциклином у дози од 1 μ M или посткондиционирање миноциклином у истој дози. Дијабетес тип 2 индукован је применом исхране богате мастима и стрептозотоцина у дози од 25 mg/kg телесне масе. За експериментални модел хипертензије користили су се спонтанно-хипертензивни пацови. Изолована срца су перфундована методом ретроградне перфузије по Лангендорфу. За исхемију је употребљен модел глобалне исхемије у трајању од 20 минута којој следи реперфузија у трајању од 30 минута. Вредности коронарног протока су одређиване флоуметријски, а параметри функције леве коморе (dp/dt max, dp/dt min, SLVP, DLVP и HR) су континуирано праћени. У узорцима коронарног венског ефлуента срца пацова

спектрофотометријским методама су одређивани параметри оксидационог стреса, а стандардном хистолошком анализом испитиване су промене на срцу.

Резултати овог истраживања указују на несумњиве протективне ефекте миноциклина у условима експериментално индуковане исхемије и реперфузије како на срцима пацова са индукованим дијабетесом типа 2, тако и на срцима спонтано хипертензивних пацова. Анализом добијених резултата који се односе на динамику продукције биомаркера оксидационог стреса изводи се закључак да антиоксидациони потенцијал миноциклина и редукција оксидационог оштећења свакако чини важан, ако не и кључни механизам протективног дејства миноциклина.

2.2. 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: „*heart conditioning*“, „*minocycline*“, „*oxidative stress*“, „*type 2 diabetes*“, „*hypertension*“ и „*cardiodynamic*“ нису пронађене студије сличног дизајна и методолошког приступа. Сходно наведеном, Комисија констатује да докторска дисертација кандидата Николе Шобота под називом „**Утицај миноциклина на исхемијско/реперфузиону повреду изолованог срца хипертензивних и дијабетичних пацова**“ представља резултат оригиналног научног рада.

2.3. Преглед остварених резултата рада кандидата у одређеној научној области

А. Лични подаци

Никола Шобот је рођен у Ливну, Босна и Херцеговина. Након завршене средње школе уписује основне студије медицине на Медицинском факултету у Бања Луци, а затим и специјалистичке студије из интерне медицине на Медицинском факултету у Београду чиме стиче звање специјалиста интерне медицине. Након тога, уписује субспецијалистичке студије из кардиологије, које завршава 2016. године. Студент је треће године Докторских академских студија на Факултету медицинских наука, Универзитета у Крагујевцу, изборно подручје Експериментална и примењена физиологија са спортском медицином. Тренутно

је запослен на Клиници за кардиохирургију где обавља функцију начелника, са ужом сфером интересовања из области инвазивне кардиологије и кардиохирургије.

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. **Sobot NM**, Sobot TS, Jeremic JN, Bolevich SB, Bolevich SS, Mitrovic SL, Fisenko VP, Inic SG, Samanovic ADM, Rankovic MR, Srejovic IM, Zivkovic VI, Jakovljevic VL. Minocycline as heart conditioning agent in experimental type 2 diabetes mellitus - an antibacterial drug in heart protection. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* 2022;395(4):429-444. **M23**
2. Stojišić-Milosavljević A, Bikicki M, Ivanović V, **Šobot N**, Popin TM, Kovačević D. Bilateral Coronary Artery - Pulmonary Artery Fistula with Recurrent Ventricular Tachycardia: Case Report. *Srp Arh Celok Lek.* 2015;143(9-10):609-14. **M23**
3. **Sobot N**, Sobot T, Radonjic K, Nikolic Turnic T, Petkovic A, Jeremic J, Ponorac N, Lazarevic T, Bolevich S, Jakovljevic V, Djuric D. Effects of sulfur amino acids on cardiodynamic parameters of isolated rat heart. *Ser J Exp Clin Res.* 2020; doi: 10.2478/sjecr-2020-0025. **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 кандидата Николе Шобота садржи следећа поглавља: Увод, Циљеви и хипотезе, Материјал и методе, Резултати, Дискусија, Закључци и Литература. Написана је на 113 страна и има 83 графикана, 5 табела и 12 слика. Поглавље Литература садржи 145 цитираних библиографских јединица 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 карактеристикама

коронарне циркулације, механизму настанка исхемијско/реперфузионе повреде, феномену кондиционарања и најзначајнијим особинама миноциклина.

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 прекондиционарања и посткондиционарања миноциклином на функционални и морфолошки опоравак срца пацова након исхемијско/реперфузионе повреде миокарда са посебним освртом на услове дијабетеса типа 2 и хипертензије.

Материјал и методе рада су прецизно формулисани и подударaju се са одобреним приликом пријаве тезе. Студија је креирана као експериментална студија на пацовима. Истраживање је обухватило 72 пацова мушког пола (Wistar albino сој, телесне масе 250 ± 20 g, старости 8 недеља). Пацови су сврстани у групе на основу присуства дијабетеса типа 2 или хипертензије као и на основу неког од типа кондиционарања миноциклином: прекондиционарање миноциклином у дози од $1 \mu\text{M}$ или посткондиционарање миноциклином у истој дози. Дијабетес тип 2 индукован је применом исхране богате мастима и стрептозотоцина у дози од 25 mg/kg телесне масе. За експериментални модел хипертензије користили су се спонтанно-хипертензивни пацови. Изолована срца су перфундована методом ретроградне перфузије по Лангендорфу. За исхемију је употребљен модел глобалне исхемије у трајању од 20 минута којој следи реперфузија у трајању од 30 минута. Вредности коронарног протока су одређиване флоуметријски, а параметри функције леве коморе ($dp/dt \text{ max}$, $dp/dt \text{ min}$, SLVP, DLVP и HR) су континуирано праћени. У узорцима коронарног венског ефлуента срца пацова спектрофотометријским методама су одређивани параметри оксидационог стреса, а стандардном хистолошком анализом испитиване су промене на срцу.

Резултати истраживања су систематично графиконима (укупно 83). Резултати овог истраживања указују на несумњиве протективне ефекте миноциклина у условима експериментално индуковане исхемије и реперфузије како на срцима пацова са индукованим дијабетесом типа 2, тако и на срцима спонтанно хипертензивних пацова. Анализом добијених резултата који се односе на динамику продукције биомаркера оксидационог стреса изводи се закључак да антиоксидациони потенцијал миноциклина и редукција оксидационог оштећења свакако чини важан, ако не и кључни механизам протективног дејства миноциклина.

У поглављу „Дискусија“ детаљно су објашњени резултати истраживања, тако што је образложени ефекти прекондиционарања и посткондиционарања миноциклином на функцију дијабетичних срца и ефекти прекондиционарања и посткондиционарања миноциклином на биомаркере оксидационог стреса.

На основу претходно изнетих чињеница, Комисија сматра да завршена докторска дисертација кандидата Николе Шобота под називом „Утицај миноциклина на исхемијско/реперфузиону повреду изолованог срца хипертензивних и дијабетичних пацова“, по обиму и квалитету израде у потпуности одговара пријављеној теми дисертације.

2.5. Научни резултати докторске дисертације

1. Примена миноциклина као кондиционарајућег агенса је значајно унапредила функцију срца у условима исхемије и реперфузије, што се манифестовало кроз очување вредности кардиодинамских параметара током реперфузије на вредностима које су приближне почетним вредностима;
2. Протективни ефекти миноциклина се испољавају и у срцима пацова са индукованим дијабетесом типа 2, као и у срцима спонтано хипертензивних пацова;
3. Кардиопротективни ефекти миноциклина постоје и када се примени током прекондиционарања, као и током посткондиционарања;
4. Хистоморфолошка анализа ткива миокарда указује на значајан протективни потенцијал миноциклина, имајући у виду да се у групама у којима је примењено кондиционарање уочавају оштећења ткива нижег степена;
5. Анализом резултата овог истраживања, као и истраживања других аутора, уочава се сложен образац деловања миноциклина и више потенцијалних механизма протекције – антиинфламаторни, антиоксидациони, антиапоптоски;
6. Оксидациони стрес је значајније изражен у дијабетичним срцима у односу на срца хипертензивних пацова;
7. У дијабетесним срцима, миноциклин у највећој мери делује на смањење вредности супероксид анјон радикала;
8. У хипертензивним срцима, поготово у условима посткондиционарања, миноциклин испољава значајнији антиоксидациони ефекат;

9. Анализом динамике промена вредности биомаркера оксидационог стреса током експеримента, као и хистоморфолошке анализе препарата миокарда, може се закључити да извесну предност у кардиопротекцији има посткондиционирање миноциклином, у односу на прекондиционирање;
10. Даља истраживања, како експериментална, тако и клиничка, могла би да дају ширу и свеобухватнију слику о механизмима деловања миноциклина, као кардиопротективног агенса у условима исхемије и реперфузије, а самим тим и да прецизно одреде оправданост и сврсисходност употребе миноциклина као кондиционирајућег агенса.

2.6. Примењивост и корисност резултата у теорији и пракси

Добијени резултати истраживања дају оригиналан допринос разумевању исхемијско/реперфузионог оштећења миокарда, као и ефектима примене миноциклина као кондиционирајућег агенса.

2.7. Начин презентирања резултата научној јавности

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

1. **Sobot NM, Sobot TS, Jeremic JN, Bolevich SB, Bolevich SS, Mitrovic SL, Fisenko VP, Inic SG, Samanovic ADM, Rankovic MR, Srejovic IM, Zivkovic VI, Jakovljevic VL.** Minocycline as heart conditioning agent in experimental type 2 diabetes mellitus - an antibacterial drug in heart protection. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* 2022;395(4):429-444. **M23**

ЗАКЉУЧАК

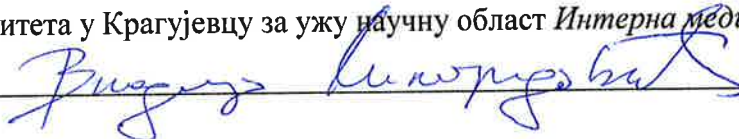
Комисија за оцену и одбрану завршене докторске дисертације кандидата Николе Шобота под називом „Утицај миноциклина на исхемијско/реперфузиону повреду изолованог срца хипертензивних и дијабетичних пацова“ сматра да је истраживање у оквиру тезе базирано на актуелним сазнањима и валидној методологији и да је адекватно постављено и спроведено.

Комисија сматра да докторска дисертација кандидата Николе Шобота, под менторством редовног професора Владимира Јаковљевића, представља оригинални научни допринос у испитивању ефеката миноциклина као кондиционирајућег агенса у превенцији исхемијско/реперфузног оштаћења миокарда.

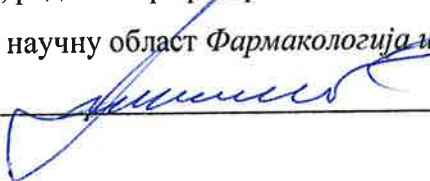
Комисија са задовољством предлаже предлаже Наставно-научном већу Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу да докторска дисертација под називом „Утицај миноциклина на исхемијско/реперфузиону повреду изолованог срца хипертензивних и дијабетичних пацова“, кандидата Николе Шобота буде позитивно оцењена и одобрена за јавну одбрану.

ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ:


Проф. др Владимир Милорадовић, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Интерна медицина*, председник



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



Проф. др Иван Срејовић, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Физиологија*,

члан


У Крагујевцу, 28.03.2022. године