

**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 19.02.2020. године, одлуком бр. IV-03-93/26 формирана је Комисија за оцену и одбрану завршене докторске дисертације под називом „**Ефекти примене екстракта биљке *Satureja hortensis* L. на бихевиоралне манифестације неуротоксичности изазване цисплатином код пацова**“ кандидата Игора Кумбуровића, 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 Тихомир Илић**, редовни професор Медицинског факултета Војномедицинске академије Универзитета одбране у Београду за ужу научну област *Неурологија*, члан;
3. **Доц. др Драгица Селаковић**, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Физиологија*, члан.

Комисија је прегледала и проучила докторску дисертацију кандидата Игора Кумбуровића 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 Игора Кумбуровића под називом „Ефекти примене екстракта биљке *Satureja hortensis* L. на бихевиоралне манифестације неуротоксичности изазване цисплатином код пацова“, урађена под менторством проф. др Гвоздена Росића, редовног професора Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Физиологија, представља оригиналну научну студију која се бави испитивањем утицаја антиоксидантне суплементације екстрактом биљке на *Satureja hortensis* L. на бихевиоралне манифестације неуротоксичности изазване цисплатином код пацова.

Цисплатина је антитуморски лек који је широко распрострањен у хемиотерапији за различите врсте малигнитета. Платински комплекси остварују своје дејство претежно унакрсним повезивањем са ДНК, уз индукцију оксидативног стреса, са иницирањем апоптозе. Иако се сматра врло ефикасном у третману тумора, цисплатина је екстремно токсична и узрокује различите нежељене ефекте, као што су: нефротоксичност, неуротоксичност, ототоксичност и повраћање. Управо наведена нежељена дејства представљају главни лимитирајући фактор у терапији цисплатином. Сprovedена на анималним експерименталним моделима, испитивања неуротоксичних ефеката цисплатине су показала да долази до оштећења неурона церебралног кортекса, са израженим променама на Пуркињијевим ћелијама, које су есенцијална структура за контролу покрета. Поред тога, резултати других студија су показали да је терапија цисплатином доводила до поремећаја когнитивних функција код људи, као и поремећаја расположења код експерименталних животиња.

Како је основни механизам деловања цисплатине удружен са повећањем оксидативног стреса, бројне експерименталне студије су показале корисне ефекте примене антиоксиданаса у смањењу нежељених ефеката који настају као последица оксидативног оштећења. Чубар (*Satureja Hortensis* L.), једногодишња биљка из породице Lamiaceae, има лековита својства која су већ дуго позната у традиционалној медицини. Поједини делови ове биљке (углавном лист) имају висок садржај антиоксиданаса у облику фенолних

једињења, нарочито рузмаринске киселине и флавоноида. Примена рузмаринске киселине у превенцији промена параметра оксидативног стреса, као и последичних промена у когнитивним функцијама код стрептозотоцином изазваног дијабетеса, је дала добре резултате у студији на пацовима. Поред тога, доказан је и антидепресантни ефекат рузмаринске киселине у студијама *in vivo*, као и потенцијални механизам дејства који остварује критичну улогу у фармаколошком дејству овог једињења у студијама *in vitro*. Како се позитивни ефекти рузмаринске киселине остварују не само уклањањем слободних радикала, већ и индиректним механизмима као што су повећање активности ензима антиоксидативне заштите, односно ослобађање антиинфламаторних сигналних молекула, циљ овог истраживања је био испитивање потенцијалних неуропротективних ефеката екстракта биљке *Satureja hortensis* L. на моделу неуротоксичности изазване цисплатином.

Резултати овог истраживања јасно су показали да антиоксидантна суплементација екстрактом биљке *Satureja hortensis* L. доводи до снажног антиоксидантног ефекта, смањивања апоптотских механизма и ублажавања промена понашања, доминантно манифестованих у форми израженог анксиогеног ефекта, изазваних цисплатином.

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: „*cisplatin*“, „*Satureja hortensis* L.“, „*behavioral tests*“, „*oxidative stress*“, „*apoptosis*“ и „*rats*“, нису пронађене студије сличног дизајна и методолошког приступа. Сходно наведеном, Комисија констатује да докторска дисертација кандидата Игора Кумбуровића под називом „Ефекти примене екстракта биљке *Satureja hortensis* L. на бихевиоралне манифестације неуротоксичности изазване цисплатином код пацова“ представља резултат оригиналног научног рада.

2.3. Преглед остварених резултата рада кандидата у одређеној научној области

A. Лични подаци

Игор Кумбуровић рођен је 08.03.1975. године. Завршио је Медицински факултет Универзитета у Крагујевцу 2002. године са просечном оценом 6.94. Докторске академске студије на Факултету медицинских наука Универзитета Крагујевцу, смер Неуронауке, уписао је 2012. године. На Медицинском факултету Универзитета у Београду успешно је положио специјалистички испит из гране медицине Општа хирургија 2011. године. Од 2003. године стално је запослен као лекар у Општој болници Котор – хируршко одељење.

Кандидат је аутор више оригиналних научних радова и први аутор у два рада објављена у часописима индексираним на *SCI* листи. Резултати рада наведени под редним бројевима 1 и 2 саставни су део докторске дисертације, чиме је кандидат испунио услов за одбрану докторске дисертације.

У истраживању под називом „The effects of *Satureja hortensis* L. extract on cisplatin-induced behavioral alterations in the tail suspension test“ у коме је кандидат први аутор представљен је део резултата саме докторске дисертације. Циљ овог истраживања је био да се утврди ефекат антиоксидантне суплементације екстрактом биљке *Satureja hortensis* L. Главни закључак студије је да примена екстракта биљке *Satureja hortensis* L. анулира бихевиоралне манифестације неуротоксичности изазване цисплатином. Такође, оптимални ефекат је остварен са дозом екстракта од 100 mg/kg телесне масе. Резултати овог истраживања су публиковани у часопису категорије **M51** (Ser J Exp Clin Res. 2019. In Press. DOI: 10.2478/sjescr-2019-0029).

У истраживању под називом „Antioxidant Effects of *Satureja hortensis* L. Attenuate the Anxiogenic Effect of Cisplatin in Rats“ циљ је био проценити ефекат антиоксидантне суплементације екстрактом биљке *Satureja hortensis* L. на промену степена анксиозности изазване применом цисплатине у појединачној дози. Главни закључак студије је да примена екстракта биљке *Satureja hortensis* L. значајно смањује анксиогени ефекат који настаје као бихевиорална манифестација неуротоксичности изазване цисплатином. Неуропротективни ефекат испитиваног екстракта је показивао антиоксидантни и антиапоптоски потенцијал у ткиву хипокампуса. Резултати овог истраживања су публиковани у часопису категорије **M21** (Oxid Med Cell Longev. 2019; 2019:8307196. doi: 10.1155/2019/8307196).

У истраживању под називом „N-Acetylcysteine Protects against the Anxiogenic Response to Cisplatin in Rats“ циљ је био проценити ефекат антиоксидантне суплементације

N-ацетилцистеином на степен анксиозности код пацова третираних цисплатином. N-ацетилцистеин је показао позитивне ефекте у смислу значајног смањења степена анксиозности, што је било повезано са смањењем оксидативног оштећења и апоптозе у ткиву хипокампуса. Резултати овог истраживања су публиковани у часопису категорије M21 (Biomolecules. 2019; 9(12):892. doi:10.3390/biom9120892).

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

1. **Kumburovic I**, Kumburovic D, Vujovic S, Rajkovic Z, Velickovic S. The effects of Satureja hortensis L. extract on cisplatin-induced behavioral alterations in the tail suspension test. Ser J Exp Clin Res. 2019. In Press. DOI: 10.2478/sjecr-2019-0029
2. **Kumburovic I**, Selakovic D, Juric T, Jovicic N, Mihailovic V, Stankovic JK, Sreckovic N, Kumburovic D, Jakovljevic V, Rosic G. Antioxidant Effects of Satureja hortensis L. Attenuate the Anxiogenic Effect of Cisplatin in Rats. Oxid Med Cell Longev. 2019 Jul 29;2019:8307196. doi: 10.1155/2019/8307196
3. Vukovic R, **Kumburovic I**, Joksimovic Jovic J, Jovicic N, Katanic Stankovic JS, Mihailovic V, Djuric M, Velickovic S, Arnaut A, Selakovic D, Rosic G. N-Acetylcysteine Protects against the Anxiogenic Response to Cisplatin in Rats. Biomolecules. 2019; 9(12):892. doi:10.3390/biom9120892

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 Игора Кумбуровића садржи следећа поглавља: Увод, Хипотезе и циљеви истраживања, Материјал и методе, Резултати, Дискусија, Закључци и Литература. Написана је на 158 страна и има 1 табелу, 26 графикана и 6 слика. Поглавље Литература садржи 218 цитираних библиографских јединица из иностраних стручних публикација.

У уводном делу и теоретском разматрању, кандидат је на свеобухватан, јасан и прецизан начин и цитирајући релевантну литературу изложио актуелна сазнања о бихевиоралним манифестацијама неуротоксичности изазваним цисплатином. Такође,

објашњени су и претпостављени механизми неуротоксичности цисплатине, укључујући и оксидативно оштећење, односно повећану апоптотску активност, у мозгу. Осим тога, представљене су и основне антиоксидантне карактеристике биљке чубар (*Satureja hortensis* L.).

Циљеви и хипотезе истраживања јасно су изложени и дефинисани у складу са одобреним приликом пријаве тезе. Кандидат је у свом раду намеравао да испита утицај антиоксидантне суплементације екстрактом биљке *Satureja hortensis* L. на промене у понашању изазване применом цисплатине у појединачној дози.

Материјал и методологија рада су детаљно и прецизно формулисани и подударају се са одобреним приликом пријаве тезе. Истраживање је дизајнирано као експериментална студија на анималном моделу *in vivo* и на материјалу анималног порекла *in vitro*.

Планирано истраживање је обухватило 56 Wistar albino пацова, мушког пола, старости 2 месеца. Животиње су третиране цисплатином петог дана (7.5 mg/kg, i.p.) и екстрактом биљке *Satureja hortensis* L. у дозама (50, 100 и 200 mg/kg, орално), односно силимарином (100 mg/kg) током десет дана. Промене у понашању су се утврђивале на основу бихевиоралних тестова (тест отвореног поља, уздигнутог крстастог лавиринта и тест качења за реп). У ткиву хипокампуса су одређивани маркери оксидативног статуса и апоптозе.

Резултати истраживања су систематично приказани и добро документовани графиконима (укупно 26). Показано је да једнократна примена цисплатине у дози од 7.5 mg/kg доводи до анксиогеног ефекта уз повећање оксидативног стреса и апоптотске активности у хомогенату ткива хипокампуса пацова. Паралелна примена екстракта биљке *Satureja hortensis* L. у дози од 100 mg/kg спречава оксидативно оштећење и апоптозу изазвану цисплатином у хомогенату ткива хипокампуса пацова, уз снажан анксиолитички ефекат.

У поглављу „Дискусија“ детаљно су објашњени резултати истраживања, тако што је појединачно објашњен утицај цисплатине на промене у понашању и маркере оксидативног стреса и апоптозе у ткиву хипокампуса пацова. Такође, детаљно је представљен и претпостављени механизам ублажавања промена изазваних цисплатином након симултане примене екстракта биљке *Satureja hortensis* L., који укључује смањење оксидативног оштећења и апоптозе у мозгу пацова, као и јасан анксиолитички ефекат.

На основу претходно изнетих чињеница, Комисија сматра да завршена докторска дисертација кандидата Игора Кумбуровића под називом „Ефекти примене екстракта биљке *Satureja hortensis* L. на бихевиоралне манифестације неуротоксичности изазване цисплатином код пацова”, по обиму и квалитету израде у потпуности одговара пријављеној теми дисертације.

2.5. Научни резултати докторске дисертације

Резултати ове студије су омогућили дефинисање бихевиоралних ефеката једнократне администрације цисплатине, као и утицај третмана екстрактом биљке *Satureja hortensis* L. код пацова. Утврђено је и да постоји промена нивоа оксидативног стреса и апоптозе током примене цисплатине, односно симултане администрације екстракта биљке *Satureja hortensis* L. Такође, утврђено је да промене у понашању пацова индуковане третманом цисплатином, односно екстрактом биљке *Satureja hortensis* L., значајно корелирају са променама оксидативног стреса и апоптозе у хипокампусу пацова. Резултати ове студије указују на значај антиоксидантне суплементације у третману бихевиоралних манифестација неуротоксичности изазване цисплатином.

2.6. Примењивост и корисност резултата у теорији и пракси

Резултати овог истраживања могу бити потенцијална препорука да се екстракт биљке *Satureja hortensis* L. примењује као неуропротективна терапија током хемиотерапијских протокола који садрже препарате на бази платине.

2.7. Начин презентирања резултата научној јавности

Резултати ове студије публиковани су као оригинално истраживање у часопису индексираним на SCI листи (категорија M21):

Kumburovic I, Selakovic D, Juric T, Jovicic N, Mihailovic V, Stankovic JK, Sreckovic N, Kumburovic D, Jakovljevic V, Rosic G. Antioxidant Effects of *Satureja hortensis* L. Attenuate the Anxiogenic Effect of Cisplatin in Rats. *Oxid Med Cell Longev*. 2019 Jul 29;2019:8307196. doi: 10.1155/2019/8307196. **M21**

ЗАКЉУЧАК

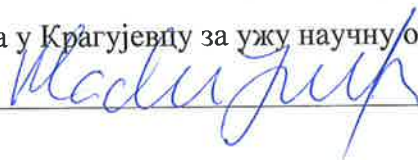
Комисија за оцену и одбрану завршене докторске дисертације кандидата Игора Кумбуровића под називом „Ефекти примене екстракта биљке *Satureja hortensis* L. на бихевиоралне манифестације неуротоксичности изазване цисплатином код пацова” сматра да је истраживање у оквиру тезе базирано на актуелним сазнањима и валидној методологији и да је прецизно и адекватно постављено и спроведено.

Комисија сматра да докторска дисертација кандидата Игора Кумбуровића, под менторством проф. др Гвоздена Росића, представља оригинални научни допринос у испитивању неуропротективних ефеката екстракта биљке *Satureja hortensis* L.

Комисија са задовољством предлаже Наставно-научном већу Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу да докторска дисертација под називом „Ефекти примене екстракта биљке *Satureja hortensis* L. на бихевиоралне манифестације неуротоксичности изазване цисплатином код пацова“, кандидата Игора Кумбуровића 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 Тихомир Илић, редовни професор Медицинског факултета Војномедицинске академије Универзитета одбране у Београду за ужу научну област

Неурологија, члан



Доц. др Драгица Селаковић, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Физиологија*, члан



У Крагујевцу, 24.02.2020. године