

Универзитет у Крагујевцу
Број: IV-03-875/2
Датум: 09.12.2024.
Крагујевац

ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА
- Проф. др Владимир Јањић, декан -

КРАГУЈЕВАЦ

Предмет: Обавештење о статусу материјала поводом Извештаја о научној заснованости теме докторске дисертације и испуњености услова кандидаткиње Катарине Ђорђевић

ВЕЗА: Ваш број 05-12951 од 02.12.2024. године

Поштовани,

У складу са чланом 19. Пословника о раду Већа Универзитета (број: I-01-975 од 15.10.2024. године – пречишћен текст) обавештавамо Вас да су члан Комисије за претходна питања за медицинске науке, проф. др Дејан Баскић и надлежни проректори, прегледали Извештај о научној заснованости теме докторске дисертације и испуњености услова кандидаткиње **Катарине Ђорђевић** и констатовали да исти нема недостатке.

У том смислу, Ваш предлог испуњава услове да се упуту у процедуру прописану актима Вашег факултета и актима Универзитета стављањем на увид јавности на сајт Вашег факултета.

С поштовањем,

**Проректорка за наставу
и студентска питања**

LOZICA

IVANOVIĆ

Проф. др Лозица Ивановић

Digitally signed by LOZICA
IVANOVIĆ
Date: 2024.12.09 19:29:36
+01'00'

Проректорка за научноистраживачки рад

Biljana

Petrović

Проф. др Биљана Петровић

Digitally signed by
Biljana Petrović
Date: 2024.12.09
11:54:53 +01'00'

**Univerzitet u
Kragujevcu
200034146**

Digitally signed by
Univerzitet u Kragujevcu
200034146
Date: 2024.12.10 09:15:04
+01'00'

ДОСТАВИТИ:

- декану Факултета;
- архиви.

ОБРАЗАЦ 3

Примљено	02. 12. 2024		
Оргјед			Предност
05	12951		

НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ
ФАКУЛТЕТА МЕДИЦИНСКИХ НАУКА У КРАГУЈЕВЦУ

и

ВЕЋУ ЗА МЕДИЦИНСКЕ НАУКЕ
УНИВЕРЗИТЕТА У КРАГУЈЕВЦУ

На седници Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу одржаној 14.11.2024. године (број одлуке: IV-03-812/29) одређени смо за чланове Комисије за писање Извештаја о оцени научне заснованости теме докторске дисертације под насловом: „Превентивни и терапијски ефекти субхроничне примене куркумина на експерименталном моделу реуматоидног артритиса”, и испуњености услова кандидата **Катарине Ђорђевић, магистра фармације** и предложеног ментора **проф. др Тамаре Николић Турнић, ванредног професора Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу** за израду докторске дисертације.

На основу података којима располажемо достављамо следећи:

ИЗВЕШТАЈ

О ОЦЕНИ НАУЧНЕ ЗАСНОВАНОСТИ ТЕМЕ И ИСПУЊЕНОСТИ УСЛОВА
КАНДИДАТА И ПРЕДЛОЖЕНОГ МЕНТОРА
ЗА ИЗРАДУ ДОКТОРСKE ДИСЕРТАЦИЈЕ

1. Подаци о теми докторске дисертације
1.1. Наслов докторске дисертације:
„Превентивни и терапијски ефекти субхроничне примене куркумина на експерименталном моделу реуматоидног артритиса“
1.2. Научна област докторске дисертације:
Медицина
1.3. Образложење теме докторске дисертације (до 15000 карактера):
<p>1.3.1. Дефинисање и опис предмета истраживања</p> <p>Реуматоидни артритис (РА) представља хроничну аутоимунску болест која се карактерише прогресивном, симетричном инфламацијом зглобова и последичном деструкцијом хрскавице, ерозијом костију и развојем инвалидности. Главну улогу у патогенези РА има аутоимунска деструкција ткива која се манифестује као синовитис. Основни циљеви лечења су смањење инфламације, побољшање квалитета живота пацијента, спречавање прогресије болести, развоја инвалидности и системских компликација.</p> <p>Куркумин је полифенол присутан у зачинској биљци куркума (lat. <i>Curcuma longa</i>) пореклом из Индије и југоисточне Азије. Утврђена је потенцијална ефикасност куркумина у превенцији и лечењу различитих обољења као што су дијабетес мелитус, карциноми, кардиоваскуларне,</p>

инфламаторне, аутоимунске, неуролошке и кожне болести. Имајући у виду антиинфламаторно и антиоксидационо дејство куркумина, претпоставили смо да би примена овог полифенола могла остварити повољно дејство у превенцији и терапији реуматоидног артритиса. Циљ овог истраживања је испитивање потенцијалне ефикасности куркумина на експерименталном моделу индукованог реуматоидног артритиса код пацова.

1.3.2. Полазне хипотезе

1. Куркумин као природни полифенол и есенцијални куркуминоид познат под називом “Wonder drug of life” остварује протективан ефекат у смислу антиинфламаторне активности и антиоксидационе заштите у почетним фазама реуматоидног артритиса.

2. Применом куркумина пре индукције реуматоидног артритиса значајно се одлаже развијање тежих форми и настанак инфламаторног одговора.

3. Примена куркумина након настанка реуматоидног артритиса значајно утиче на успоравање прогресије болести, смањењем инфламације и претеране продукције слободних радикала у поређењу са стандарним третманом метотрексатом.

1.3.3. План рада

Истраживање ће бити спроведено као експериментална студија на материјалу анималног порекла *in vivo* и *ex vivo*. Све експерименталне процедуре ће се радити у складу са прописаним актима (EU Directive for the Protection of the Vertebrate Animals used for Experimental and other Scientific Purposes 86/609/ЕЕС) и принципима етичности. Пре почетка спровођења истраживања протокол истраживања са пропратном документацијом је поднет на разматрање Етичкој комисији за заштиту добробити огледних животиња Факултета медицинских наука у Крагујевцу. Након прегледа достављене документације, Етичка комисија за заштиту добробити огледних животиња Факултета медицинских наука у Крагујевцу је одобрила спровођење овог истраживања. Временски оквир за извођење овог истраживања био би око 12 месеци и све процедуре би се спроводиле у Центру за изучавање редокс равнотеже у кардиоваскуларним и метаболичким поремећајима Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу.

Истраживање ће се спровести на 104 пацова *Wistar albino* соја (женског пола, старости 6 недеља, телесне масе 200-250 грама). Све животиње ће бити чуване у строго контролисаним условима (температура $22\pm 2^\circ\text{C}$, циклус светлост:тама 12:12 сати), вода и храна ће бити доступни у довољној количини да би их животиње конзумирале према потреби (*ad libitum*). У истраживању животиње ће бити подељене у 8 група по 13 пацова:

1. CTRL; негативна контрола (здрави без третмана),
2. CUR; позитивна контрола 1 (куркумин 200 mg/kg три пута недељно 4 недеље per os)
3. MTX; позитивна контрола 2 (метотрексат 0,75 mg/kg два пута недељно 4 недеље i.p.)
4. RA; позитивна контрола 3, пацови са CFA-индукованим РА
5. RA+pCUR; пацови са CFA-индукованим РА + превентивна примена куркумина
6. RA+tCUR; пацови са CFA-индукованим РА + терапијска примена куркумина
7. RA+MTX+pCUR; пацови са CFA-индукованим РА + превентивна примена + метотрексат 0,75 mg/kg два пута недељно 4 недеље i.p.
8. RA+MTX+tCUR; пацови са CFA-индукованим РА + терапијска примена + метотрексат 0,75 mg/kg два пута недељно 4 недеље i.p.

1.3.4. Методе истраживања

Индукција реуматоидног артритиса

Реуматоидни артритис код пацова биће индукован применом 0,1 ml комплетног Фројндовога адјуванса (енгл. *Complete Freund Adjuvans*, CFA) у виду супкутане инјекције у доњем делу леђа, корену репа пацова обострано. Очекује се да ће се инфламација развити убрзо након инјекције и достићи пик након 7 дана.

Потврда индукције реуматоидног артритиса

Озбиљност артритиса који се развио на свакој задњој шапи биће оцењена 28. дана након имунизације и забележена као просечни резултат добијен од четири истраживача на скали од 0–4, где је 0=без црвенила или отока; 1=благ оток у зглобу или црвенило у стопалу; 2=прогресивни оток, упала и црвенило од скочног зглоба до средњег дела стопала; 3=оток и

упала целог стопала; 4=оток и упала целог стопала, са губитком покретљивости. Индекс артритиса биће израчунат као укупан резултат од 16/животиња (оцена 4 за сваки уд). Индекс артритиса преко 6 поена указује на успешну индукцију модела.

Поред тога, свим животињама урадиће се радиографски снимак доњих екстремитета са циљем радиографске потврде клиничке форме РА. Резултати радиографије биће утврђени на основу критеријума: 0=без радиолошких промена; 1=благе промене са отоком ткива и едемом; 2=умерене промене са ерозијом и деформацијом зглобова; 3=тешке промене са ерозијом костију и формирањем остеофита.

Лабораторијска потврда подразумеваће позитиван налаз инфламацијских маркера у серуму пацова 28. дана од индукције РА (TNF- α , IL-6, IL-1 α).

Патохистолошка анализа пресека зглобова шапа биће извршена ради испитивања постојања хиперплазије синовије, инфламације, присуства инфламаторних ћелија и оштећења зглобова. Након жртвовања, зглобови шапа ће бити изрезани са задњих удова, након уклањања коже, површинских мишића и ткива, узорци ће се фиксирати у 10% формалину током 24h, а затим стављени у мрављу киселину ради декалцификације. Узорци ће затим бити бојени *Haematoxylin-eosin* (H&E). Хистолошка анализа синовије зглобова биће оцењена на следећи начин:

- за површину зглобова: 0=глатка, 1=мала количина локалне храпавости, 2=лако видљива храпавост, 3=очигледна храпавост
- за синовијалну хиперплазију: 0=два до три слоја синовијалних ћелија у поравнању, без хиперплазије, 1=мали број синовијалних ћелија са хиперплазијом и пермутацијом, 2=број слојева синовијалних ћелија очигледно повећан уз поремећај синовијалних ћелија, 3=очигледна хиперплазија синовијалне мембране, формиран панус
- за инфламаторне ћелије: 0=нема инфилтрираних ћелија, 1=мали број инфламаторних ћелија, 2=видљиве густе и инфилтриране инфламаторне ћелије, 3=велики број инфилтрираних инфламаторних ћелија.

Субхронични третман куркумином (>98% *Curcuma longa*, аналитички стандард)

За припрему носача за куркумин у виду перли на бази к-карагенана, алгината и полоксамера примениће се следећи поступак: раствори к-карагенана (3,5%, w/w) и натријум алгината (3,5%, w/w) ће се посебно правити растварањем одговарајућих количина сахара у дејонизованој води и загревањем раствора на 80 °C и 70 °C, редом. Наведене температуре ће се одржавати уз стално мешање док се полисахариди потпуно не растворе. Смеша (тежине 10 g), која садржи карагенан и раствор алгината у односу 2:8 мешаће се 15 min на 60 °C. Након тога ће се додати 10 mL воденог раствора полоксамера (2,5%, w/v) и мешање ће се наставити 30 min уз одржавање исте температуре. Након тога, финална смеша ће се додавати у капима у раствор соли (200 mL 1,5%, w/v KCl и 1,5%, w/v CaCl₂) на температури од 55 °C. Да би се убрзало умрежавање, раствор са тек формираним перлама ће се оставити још 30 min на истој температури и истим условима мешања. На крају, перле ће се опрати и осушити преко ноћи у рерни на температури од 30 °C. За припрему куглица које садрже полоксамер и куркумин (Car/Alg/Pol-Cur), раствори куркумина ће се припремити растварањем куркумина у раствору полоксамера (2,5%, w/v). Затим ће се раствор куркумина (5 mg/mL) додати у смешу карагенана и алгината. Остатак поступка ће бити идентичан поступку за добијање перлица које садрже карагенан/алгинат/полоксамер.

Испитивање потенцијалног терапијског ефекта:

Истог дана ће се почети са третманом куркумином и индукцијом РА према раније описаном протоколу. Куркумин ће бити примењиван у дози од 200 mg/kg три пута недељно орално, са паузом од два дана после треће дозе у недељи. Након периода од 28 дана, животиње ће се жртвовати како би се спровела даља испитивања.

Испитивање потенцијалног превентивног ефекта:

Куркумин ће бити примењиван 4 недеље пре почетка индукције РА у дози од 200 mg/kg три пута недељно орално, након чега ће се индуковати РА. Двадесет осмог дана од индукције РА животиње ће се жртвовати како би се спровела даља испитивања.

Примена метотрексата у дози од 0,75 mg/kg спроводиће се два пута недељно током 4 недеље, у

току превентивног и терапијског протокола од момента имунизације CFA па до жртвовања, са циљем компарације ефеката куркумина са метотрексатом на смањење инфламације и прогресије болести.

Радиографска анализа коштано-зглобног ткива и артритис индекс

Свим животињама урадиће се радиографски снимак доњих екстремитета са циљем радиографске потврде клиничке форме РА. Резултати радиографије биће утврђени на основу критеријума: 0=без радиолошких промена; 1=благе промене са отоком ткива и едемом; 2=умерене промене са ерозијом и деформацијом зглобова; 3=тешке промене са ерозијом костију и формирањем остеофита. Озбиљност артритиса који се развио на свакој задњој шапи биће оцењена 28. дана након имунизације и забележена као просечни резултат добијен од четири истраживача на скали од 0–4, где је 0=без црвенила или отока; 1=благи оток у зглобу или црвенило у стопалу; 2=прогресивни оток, упала и црвенило од скочног зглоба до средњег дела стопала; 3=оток и упала целог стопала; 4=оток и упала целог стопала, са губитком покретљивости. Индекс артритиса биће израчунат као укупан резултат од 16/животиња (оцена 4 за сваки уд).

Испитивање функције миокарда

Функција миокарда ће бити испитана на *Langendorf* моделу изолованог срца методом ауторегулације и перфузије изолованог органа срца на различитим притисцима при промени коронарног протока. Мериће се коронарни проток мерењем запремине испуштеног перфузата из десне преткоморе у одређеном временском интервалу и утврђиваће се параметри функције леве коморе:

dp/dt max – максимална стопа промене притиска у левој комори (mmHg/s),

dp/dt min – минимална стопа промене притиска у левој комори (mmHg/s),

SLVP – систолни притисак у левој комори (mmHg),

DLVP – дијастолни притисак у левој комори (mmHg) и

HR – фреквенца рада срца (bpm).

Испитивање инфламације срца

У циљу испитавања присуства инфламације срца и нивоа инфилтрације миокарда полинуклеарним неутрофилима и/или макрофагима, одредиће се активност мијелопероксидазе (MPO) у срцу. Ткива миокарда биће хомогенизована са 0,5% хексадецилтриметиламонијум-бромидом у 50 mM калијум фосфатног пуфера, pH=6,0. Након три циклуса замрзавања-одмрзавања-сонификације, хомогенати ће бити центрифугирани (10000 g током 10 мин на 4°C), а активност ензима ће бити мерена спектрофотометријски у супернатанту на 460 nm у присуству о-дијанозид дихидрохлорида и 0,05% водоник пероксида. Резултати ће бити представљени као pmol/mg протеин-1.

Биохемијске анализе

Испитивање редокс статуса: У тренутку жртвовања животиња прикупљаће се узорци крви из којих ће се спектрофотометријским методама одређивати биомаркери оксидационог стреса из плазме: супероксид анјон радикал (O₂⁻), водоник-пероксид (H₂O₂), азот моноксид у форми нитрита (NO₂⁻) и индекс липидне пероксидације-мерен као TBARS. Поред про-оксидационих биомаркера одређиваће се активност ензима антиоксидационог система заштите из лизата еритроцита: супероксид дисмутаза (SOD), каталаза (CAT) и концентрација редукованог глутатиона (GSH).

Испитивање маркера инфламације: Применом ELISA методе одређиваће се концентрација TNF-α, IL-6 и IL-1α у плазми пацова.

Патохистолошка анализа

Патохистолошка анализа пресека зглобова шапа ће бити извршена ради испитивања слојева синовијалних ћелија, инфилтрације инфламаторних ћелија и хиперплазије синовије.

Након уклањања коже, површинских мишића и ткива, зглобови шапа ће бити изрезани са задњих десних удова пацова након чега ће се узорци фиксирати у 10% формалину током 24h, а

затим стављени у мрављу киселину ради декалцификације. Узорци ће затим бити бојени *Haematoxylin-eosin* (H&E). Поред тога, спровешће се патохистолошка анализа срца и евалуација структуралних и патохистолошких промена у односу на групу.

Имунохистохемијска анализа

Ради утврђивања молекуларних механизма којима куркумин остварује потенцијално дејство, имунохистохемијском анализом испитаће се активност СОХ-2 и MMP-1 у ткиву синовије.

1.3.5. Циљ истраживања

Општи циљ истраживања представља испитивање антиинфламаторне и антиоксидационе активности куркумина на анималном моделу реуматоидног артритиса. Посебан акценат истраживања ће се ставити на компарацију превентивног и терапијског ефекта куркумина, као и поређење ефекта куркумина са применом метотрексата, златног стандарда за лечење реуматоидног артритиса. Такође, у овом истраживању ће се испитивати ефикасност и антиинфламаторна способност нових формулација куркумина на експерименталном моделу реуматоидног артритиса.

Специфични циљеви:

1. Испитати утицај субхроничне примене куркумина на функцију миокарда и коронарну циркулацију пацова са реуматоидним артритисом самостално или у комбинацији са метотрексатом;
2. Утврдити утицај субхроничне примене куркумина на редокс равнотежу пацова са реуматоидним артритисом самостално или у комбинацији са метотрексатом;
3. Анализирати утицај субхроничне примене куркумина на инфламаторне маркере и инфламацију срца пацова са реуматоидним артритисом самостално или у комбинацији са метотрексатом;
4. Испитати утицај субхроничне примене куркумина на експресију протеина који посредују у инфламаторном одговору пацова са реуматоидним артритисом самостално или у комбинацији са метотрексатом;
5. Проценити утицај субхроничне примене куркумина на патохистолошке и структуралне промене на срцу и зглобовима доњих екстремитета пацова са реуматоидним артритисом самостално или у комбинацији са метотрексатом;
6. Испитати потенцијалне молекуларне механизме којима куркумин остварује потенцијално протективно/терапијско дејство у реуматоидном артритису.

1.3.6. Резултати који се очекују

Очекује се да примена куркумина може имати протективан ефекат на развој РА услед испољавања антиинфламаторне активности и антиоксидационе заштите у његовим почетним фазама, као и да се применом куркумина пре индукције реуматоидног артритиса може значајно одложити развијање тежих форми и настанак инфламаторног одговора. Такође, очекује се да ће примена куркумина након настанка реуматоидног артритиса значајно утицати на успоравање прогресије болести, смањењем инфламације и претеране продукције слободних радикала. Обзиром да је примена антиреуматских лекова релативно ограничена, како услед недовољне ефикасности у спречавању прогресије болести, тако и због појаве озбиљних нежељених ефеката, примена куркумина као потенцијалног антиинфламаторног и антиоксидационог агенса би могла бити од значаја на пољу превенције и терапије реуматоидног артритиса као хронична адјуванта терапија.

1.3.7. Оквирни садржај докторске дисертације са предлогом литературе која ће се користити (до 10 најважнијих извора литературе)

Докторска дисертација ће обухватити Увод, где ће бити представљен преглед литературе о клиничким аспектима реуматоидног артритиса, чињеницама које указују на разумевање патогенезе реуматоидног артритиса и терапијским смерницама у домену фармаколошког лечења. Такође, биће описан детаљан механизам дејства куркумина и његови потенцијални терапијски ефекти у лечењу реуматоидног артритиса. Након Увода, биће представљени Општи циљ, специфични задаци и хипотезе планираног истраживања. У поглављу Материјал и методе

детаљно ће бити описана методологија истраживања: врста студије, популација која се истражује, принцип индукције реуматоидног артритиса, третман, комплетне анализе које ће се примењивати у истраживању, као и опис примењиваних статистичких метода за обраду добијених података. Након Материјала и метода, у поглављу Резултати биће представљени резултати планираног истраживања у форми текста, табела, графикона и слика. Потом, у поглављу Дискусија, најважнији резултати планираног истраживања биће обрађени и поређени са резултатима већ публикованих истраживања. У наставку, биће представљени Закључци и Литература планираног истраживања.

Предлог литературе која ће се користити за писање докторске дисертације:

1. Lin YJ, Anzaghe M, Schülke S. Update on the pathomechanism, diagnosis, and treatment options for rheumatoid arthritis. *Cells*. 2020;9(4):880.
2. Behl T, Upadhyay T, Singh S, Chigurupati S, Alsubayiel AM, Mani V, et al. Polyphenols targeting MAPK mediated oxidative stress and inflammation in rheumatoid arthritis. *Molecules*. 2021; 26(21):6570.
3. Pourhabibi-Zarandi F, Shojaei-Zarghani S, Rafrat M. Curcumin and rheumatoid arthritis: a systematic review of literature. *Int J Clin Pract*. 2021;75(10):e14280.
4. Kotha RR, Luthria DL. Curcumin: biological, pharmaceutical, nutraceutical, and analytical aspects. *Molecules*. 2019;24(16):2930.
5. Postolović KS, Antonijević MD, Ljujić B, Miletić Kovačević M, Gazdić Janković M, Stanić ZD. pH-responsive hydrogel beads based on alginate, κ-carrageenan and poloxamer for enhanced curcumin, natural bioactive compound, encapsulation and controlled release efficiency. *Molecules*. 2022; 27(13):4045.
6. Zhao T, Xie Z, Xi Y, Liu L, Li Z, Qin D. How to model rheumatoid arthritis in animals: from rodents to non-human primates. *Front Immunol*. 2022;13:887460.
7. Dai Q, Zhou D, Xu L, Song X. Curcumin alleviates rheumatoid arthritis-induced inflammation and synovial hyperplasia by targeting mTOR pathway in rats. *Drug Des Devel Ther*. 2018;12:4095-4105.
8. Bordy R, Moretto J, Devaux S, Wendling D, Moretto-Riedweg K, Demougeot C, et al. Adjuvant-induced arthritis is a relevant model to mimic coronary and myocardial impairments in rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine*. 2021;88(1):105069.

1.4. Вежа са досадашњим истраживањем у овој области уз обавезно навођење до 10 релевантних референци:

Реуматоидни артритис представља хроничну аутоимунску болест која захвата зглобове. Карактерише се прогресивном, симетричном инфламацијом зглобова која резултује деструкцијом хрскавице, ерозијом костију и развојем инвалидности. Главну улогу у патогенези РА има аутоимунска деструкција ткива која се манифестује као синовитис. Инфламација у синовивији се одржава комплексном интеракцијом дендритских ћелија, Т и В лимфоцита, макрофага, неутрофила, фибробласта и остеокласта.

Основни циљеви лечења РА су смањење инфламације, побољшање квалитета живота пацијента, спречавање прогресије болести, развоја инвалидности и системских компликација. Тренутно доступна фармакотерапија укључује примену нестероидних антиинфламаторних лекова, кортикостероида и антиреуматских лекова који модификују ток болести (енгл. *Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drugs, DMARD*). Међутим, примена антиреуматских лекова је ограничена или због недовољне ефикасности у спречавању прогресије болести или због појаве озбиљних нежељених ефеката. Због тога у фокусу научних истраживања лечења РА су препарати на бази полифенола услед бољег безбедносног профила и повољног антиинфламаторног и антиоксидационог дејства.

Куркумин је полифенол, дериват хидроксициметне киселине, присутан у зачинској биљци куркума (лат. *Curcuma longa*) пореклом из Индије и југоисточне Азије. Утврђена је потенцијална ефикасност куркумина у превенцији и лечењу различитих обољења као што су дијабетес мелитус, карциноми, кардиоваскуларне, инфламаторне, аутоимунске, неуролошке и кожне болести. Због антиинфламаторног и антиоксидационог ефекта који остварује, куркумин може имати потенцијалну терапијску примену у лечењу РА.

Препозната су многа ограничења за терапијску употребу куркумина: неповољна фармакокинетска/фармакодинамска својства, хемијска нестабилност, ниска ефикасност у

различитим *in vitro* и *in vivo* моделима обољења и токсични профил под одређеним експерименталним поставкама. Различите формулације, промене у начину администрације, развој система за испоруку заснованих на нанотехнологији имају важну улогу у превазилажењу фармацеутских проблема везаних за примену куркумина како би се побољшала његова терапеутска ефикасност. Инкапсулација куркумина у хидрогел перле, на бази умрежених полимера карагенана, алгината и полуксамера, побољшава биорасположивост куркумина и омогућава његово контролисано ослобађање након оралне примене. Имајући у виду антиинфламаторно и антиоксидационо дејство куркумина, претпоставили смо да би примена овог полифенола могла остварити повољно дејство у превенцији и терапији реуматоидног артритиса.

Референце:

1. Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB. Rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2016; 388(10055):2023-2038.
2. Lin YJ, Anzaghe M, Schülke S. Update on the pathomechanism, diagnosis, and treatment options for rheumatoid arthritis. *Cells*. 2020; 9(4):880.
3. Behl T, Upadhyay T, Singh S, Chigurupati S, Alsubayiel AM, Mani V, et al. Polyphenols targeting MAPK mediated oxidative stress and inflammation in rheumatoid arthritis. *Molecules*. 2021; 26(21):6570.
4. Kotha RR, Luthria DL. Curcumin: biological, pharmaceutical, nutraceutical, and analytical aspects. *Molecules*. 2019; 24(16):2930.
5. Pourhabibi-Zarandi F, Shojaei-Zarghani S, Rafrat M. Curcumin and rheumatoid arthritis: a systematic review of literature. *Int J Clin Pract*. 2021; 75(10):e14280.
6. Pulido-Moran M, Moreno-Fernandez J, Ramirez-Tortosa C, Ramirez-Tortosa M. Curcumin and health. *Molecules*. 2016; 21(3):264.
7. Wu J, Li Q, Wang X, Yu S, Li L, Wu X, et al. Neuroprotection by curcumin in ischemic brain injury involves the Akt/Nrf2 pathway. *PLoS One*. 2013; 8(3):e59843.
8. Arora R, Kuhad A, Kaur IP, Chopra K. Curcumin loaded solid lipid nanoparticles ameliorate adjuvant-induced arthritis in rats. *Eur J Pain*. 2015; 19(7):940-52.
9. Gera M, Sharma N, Ghosh M, Huynh DL, Lee SJ, Min T, et al. Nanoformulations of curcumin: an emerging paradigm for improved remedial application. *Oncotarget*. 2017; 8(39):66680-66698.
10. Postolović KS, Antonijević MD, Ljujić B, Miletić Kovačević M, Gazdić Janković M, Stanić ZD. pH-responsive hydrogel beads based on alginate, κ-carrageenan and poloxamer for enhanced curcumin, natural bioactive compound, encapsulation and controlled release efficiency. *Molecules*. 2022; 27(13):4045.

1.5. Оцена научне заснованости теме докторске дисертације:

На основу увида у приложену Пријаву докторске дисертације, Комисија за писање извештаја о оцени научне заснованости теме докторске дисертације кандидата Катарине Ђорђевић закључује да је предложена тема научно утемељена и актуелна, као и да је дизајн истраживања прецизно дефинисан уз јасно описану методологију. Очекивани резултати овог истраживања ће имати научни и практични значај, а допринос овог истраживања огледа се у верификацији потенцијалног значаја примене природног препарата као адјувантне терапије у циљу спречавања прогресије и одлагања тежих форми реуматоидног артритиса.

2. Подаци о кандидату

2.1. Име и презиме кандидата:

Катарина Ђорђевић

2.2. Студијски програм докторских академских студија и година уписа:

Докторске академске студије - Докторска школа - Медицинске науке; Година уписа: школска 2020/2021.

2.3. Биографија кандидата (до 1500 карактера):

Катарина Ђорђевић, магистар фармације, рођена је 02.10.1996. у Крагујевцу где је завршила основну и средњу школу (Прву крагујевачку гимназију). Уписала је Интегрисане академске студије фармације на Факултету медицинских наука Универзитета у Крагујевцу школске 2015/2016. године и завршила у року 2020. године са просечном оценом 9,63. Прву годину Докторских академских студија (ДАС) на Факултету медицинских наука у Крагујевцу уписала је школске 2020/2021. године. Предмете предвиђене наставним планом и програмом за прву и другу годину ДАС положила је са просечном оценом 10,00. Школске 2022/2023. године уписала је трећу годину ДАС, изборно подручје Истраживања у фармацији. У децембру 2022. године пријавила је пројекат докторске дисертације и положила у јануару 2023. године са оценом 10. У току школске 2020/2021. и 2021/2022. године била је ангажована у својству факултатора у настави (вежбе, колоквијуми, испити) на предметима који се реализују од стране чланова Катедре за клиничку фармацију.

Марта месеца 2021. године изабрана је у звање истраживач-приправник и у својству истраживача ангажована је у научноистраживачком раду на Факултету медицинских наука. Истог месеца засновала је радни однос на Факултету у својству истраживача-приправника финансираног од стране Министарства просвете, науке и технолошког развоја Републике Србије. У складу са наведеним, члан је истраживачког тима Центра за претклиничка и функционална истраживања Факултета медицинских наука.

Септембра 2022. године изабрана је у звање сарадник у настави, а септембра 2023. године у звање асистент за ужу научну област Клиничка фармација.

Члан је Радне групе за припрему апликација за међународне пројекте на Факултету медицинских наука у Крагујевцу.

2.4.Преглед научноистраживачког рада кандидата (до 1500 карактера):

Досадашњи научноистраживачки рад кандидата Катарине Ђорђевић у највећој мери усмерен је на испитивање протективних и тералијских ефеката различитих препарата природног порекла, као и на експериментална кардиоваскуларна и биохемијска истраживања. Кандидат Катарина Ђорђевић је објавила два рада категорије М20 као први аутор, пет радова категорије М20 као коаутор и један рад категорије М51, чиме је испунила услове за пријаву теме докторске дисертације.

2.5.Списак објављених научних радова кандидата из научне области из које се пријављује тема докторске дисертације (аутори, наслов рада, волумен, година објављивања, странице од-до, DOI број¹, категорија):

1. Tubić Vukajlović J, Djordjević K, Tosti T, Šimić I, Grbović F, Milošević-Djordjević O. *In vitro* effect of *Lenzites betulinus* mushroom against therapy-induced DNA damage in peripheral blood lymphocytes of patients with acute coronary syndrome. *J Ethnopharmacol.* 335;2024;118640. DOI:10.1016/j.jep.2024.118640. M21
2. Djordjevic K, Milojevic Samanovic A, Veselinovic M, Zivkovic V, Mikhaylovsky V, Mikerova M, Reshetnikov V, Jakovljevic V, Nikolic Turnic T. Oxidative stress mediated therapy in patients with rheumatoid arthritis: A systematic review and meta-analysis. *Antioxidants (Basel).* 12(11);2023;1938. DOI:10.3390/antiox12111938. M21
3. Ristic P, Savic M, Bolevich S, Bolevich S, Orlova A, Mikhaleva A, Kartashova A, Yavlieva K, Nikolic Turnic T, Pindovic B, Djordjevic K, Srejovic I, Zivkovic V, Jakovljevic V. Examining the effects of hyperbaric oxygen therapy on the cardiovascular system and oxidative stress in insulin-treated and non-treated diabetic rats. *Animals (Basel).* 13(18);2023;2847. DOI:10.3390/ani13182847. M21a
4. Nikolic A, Djuric S, Biocanin V, Djordjevic K, Ravic M, Stojanovic A, Milovanovic O, Skerlic J, Pavlovic R, Nikolic Turnic T. Predictors of non-adherence to medications in hypertensive patients. *Iran J Public Health.* 52(6);2023;1181-1189. DOI:10.18502/ijph.v52i6.12960. M23

¹ Уколико публикација нема DOI број уписати ISSN и ISBN

<p>5. Djordjević K, Arsenijević S, Milošević-Djordjević O, Marinković D, Grujičić D. Pharmacotherapy during pregnancy and its association with genome instability in mother and fetus. <i>Kragujevac J Sci.</i> 45;2023;129-147. DOI:10.5937/KgJSci2345129D. M24</p> <p>6. Marković A, Tubić Vukajlović J, Grujičić D, Radović Jakovljević M, Stanković M, Djordjević K, Djelić N, Radaković M, Milošević-Djordjević O. Methanol extracts of <i>Teucrium arduini</i> L. and <i>Teucrium flavum</i> L. induce protective effect against mitomycin C in human lymphocytes <i>in vitro</i>. <i>Drug Chem Toxicol.</i> 45(2);2022;940-946. DOI:10.1080/01480545.2020.1802477. M23</p> <p>7. Sinanović ŠZ, Milovanović OZ, Prodović TT, Stojić V, Djordjević K. Palliative care during Covid-19 pandemic: practical recommendations from literature evidence. <i>Ser J Exp Clin Res.</i> 2022; DOI:10.2478/sjecr-2022-0012. M51</p> <p>8. Grujičić D, Marković A, Tubić Vukajlović J, Stanković M, Radović Jakovljević M, Ćirić A, Djordjević K, Planojević N, Milutinović M, Milošević-Djordjević O. Genotoxic and cytotoxic properties of two medical plants (<i>Teucrium arduini</i> L. and <i>Teucrium flavum</i> L.) in relation to their polyphenolic content. <i>Mutat Res.</i> 852;2020;503168. DOI:10.1016/j.mrgentox.2020.503168. M22</p>
<p>2.6. Оцена испуњености услова кандидата у складу са студијским програмом, општим актом факултета и општим актом Универзитета (до 1000 карактера):</p> <p>На основу увида у научноистраживачки рад кандидата Катарине Ђорђевић, може се закључити да кандидат има објављених неколико научних радова у научној области из које се пријављује тема докторске дисертације (као први аутор је објавила два рада у часописима категорије М20), и испуњава све услове предвиђене Законом о високом образовању, Правилником о пријави, изради и одбрани докторске дисертације Универзитета у Крагујевцу и Статутом Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу. Предложена тема кандидата Катарине Ђорђевић припада научној области за коју је Факултет медицинских наука Универзитета у Крагујевцу матичан. На основу увида у приложену документацију за Пријаву теме докторске дисертације, Комисија за писање Извештаја о оцени научне заснованости теме докторске дисертације кандидата Катарине Ђорђевић упућује предлог Наставно-научном већу Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу и Већу за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу, да донесе одлуку којом се кандидату Катарини Ђорђевић одобрава израда докторске дисертације под насловом “Превентивни и терапијски ефекти субхроничне примене куркумина на експерименталном моделу реуматоидног артритиса“.</p>
<p>3. Подаци о предложеном ментору</p>
<p>3.1. Име и презиме предложеног ментора:</p> <p>Тамара Николић Турнић</p>
<p>3.2. Звање и датум избора:</p> <p>Ванредни професор; Датум избора: 21.02.2023.</p>
<p>3.3. Научна област/ужа научна област за коју је изабран у звање:</p> <p>Медицина/Клиничка фармација</p>
<p>3.4. НИО у којој је запослен:</p> <p>Факултет медицинских наука у Крагујевцу</p>
<p>3.5. Списак референци којима се доказује испуњеност услова за ментора у складу са Стандардом 9 (аутори, наслов рада, волумен, година објављивања, странице од-до, DOI број, категорија):</p> <p>1. Corbic M, Sretenovic J, Zivkovic V, Jakovljevic V, Nikolic Turnic T. Phosphodiesterase-5 Inhibitors as Therapeutics for Cardiovascular Diseases: A Brief Review. <i>Iran J Public Health.</i></p>

52(5);2023:870-879. DOI:10.18502/ijph.v52i5.12704. M23

2. Jeremic J, Govoruskina N, Bradic J, Milosavljevic I, Srejovic I, Zivkovic V, Jeremic N, **Nikolic Turnic T**, Tanaskovic I, Bolevich S, Jakovljevic V, Bolevich S, Zivanovic MN, Okwose N, Seklic D, Milivojevic N, Grujic J, Velicki L, MacGowan G, Jakovljevic DG, Filipovic N. Sacubitril/valsartan reverses cardiac structure and function in experimental model of hypertension-induced hypertrophic cardiomyopathy. *Mol Cell Biochem.* 478(12);2023; 2645-2656. DOI:10.1007/s11010-023-04690-7. M22
3. 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.* 478(8);2023;1803-1812. DOI:10.1007/s11010-022-04622-x. M22
4. Savovic Z, Pindovic B, Nikolic M, Simic I, Davidovic G, Ignjatovic V, Vuckovic J, Zornic N, **Nikolic Turnic T**, Zivkovic V, Srejovic I, Bolevich S, Jakovljevic V, Iric Cupic V. Prognostic Value of Redox Status Biomarkers in Patients Presenting with STEMI or Non-STEMI: A Prospective Case-Control Clinical Study. *J Pers Med.* 13(7);2023;1050. DOI:10.3390/jpm13071050. M22
5. Krivokapic M, Alisultanovich Omarov I, Zivkovic V, **Nikolic Turnic T**, Jakovljevic V. Changes in Left Ventricular Ejection Fraction and Oxidative Stress after Phosphodiesterase Type-5 Inhibitor Treatment in an Experimental Model of Retrograde Rat Perfusion. *Medicina (Kaunas).* 59(3);2023;458. DOI:10.3390/medicina59030458. M22
6. Ristic P, Savic M, Bolevich S, Bolevich S, Orlova A, Mikhaleva A, Kartashova A, Yavlieva K, **Nikolic Turnic T**, Pindovic B, et al. Examining the Effects of Hyperbaric Oxygen Therapy on the Cardiovascular System and Oxidative Stress in Insulin-Treated and Non-Treated Diabetic Rats. *Animals.* 13(18);2023;2847 <https://doi.org/10.3390/ani13182847> M21a
7. Nikolic A, Djuric S, Biocanin V, Djordjevic K, Ravic M, Stojanovic A, Milovanovic O, Skerlic J, Pavlovic R, **Nikolic Turnic T**. Predictors of Non-Adherence to Medications in Hypertensive Patients. *Iran J Public Health.* 52(6);2023;1181-1189. DOI:10.18502/ijph.v52i6.12960. M23
8. Dragan PD, Ivan SB, Goran DZ, Maja ND, Nevena LD, Marijana AM, Jelena VM, Nenad ZJ, Vladimir ZI, **Turnic TN**, Vladimir JL, Violeta ICM. The Role of Systemic Oxidative Status in Coronary Arterial and Peripheral Venous Blood of Patients with Unstable Angina Pectoris. *Life (Basel).* 13(7);2023;1537. DOI:10.3390/life13071537. M21
9. Stojic V, Zdravkovic N, **Nikolic-Turnic T**, Zdravkovic N, Dimitrijevic J, Mistic A, Jovanovic K, Milojevic S, Zivic J. Using of endoscopic polypectomy in patients with diagnosed malignant colorectal polyp - The cross-sectional clinical study. *Open Med (Wars).* 18(1);2023;20230811. DOI:10.1515/med-2023-0811. M23
10. Glisic M, Nikolic Turnic T, Zivkovic V, Pindovic B, Chichkova NV, Fisenko VP, Nikolic M, Stijak L, Yurievna LE, Veselinovic M, Jovicic M, Mihajlovic K, Bolevich S, Jakovljevic V. The Enhanced Effects of Swimming and Running Preconditioning in an Experimental Model of Myocardial Ischemia/Reperfusion Injury. *Medicina (Kaunas).* 59(11);2023;1995. DOI:10.3390/medicina59111995. M22
11. Djordjevic K, Milojevic Samanovic A, Veselinovic M, Zivkovic V, Mikhaylovsky V, Mikerova M, Reshetnikov V, Jakovljevic V, **Nikolic Turnic T**. Oxidative Stress Mediated Therapy in Patients with Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Antioxidants (Basel).* 12(11);2023;1938. DOI:10.3390/antiox12111938. M21

3.6. Списак референци којима се доказује компетентност ментора у вези са предложеном темом докторске дисертације (аутори, наслов рада, волумен, година објављивања, странице од-до,

DOI број, категорија):

1. Corbic M, Sretenovic J, Zivkovic V, Jakovljevic V, **Nikolic Turnic T**. Phosphodiesterase-5 Inhibitors as Therapeutics for Cardiovascular Diseases: A Brief Review. *Iran J Public Health*. 52(5);2023;870-879. DOI:10.18502/ijph.v52i5.12704. M23
2. Jeremic J, Govoruskina N, Bradic J, Milosavljevic I, Srejsovic I, Zivkovic V, Jeremic N, **Nikolic Turnic T**, Tanaskovic I, Bolevich S, Jakovljevic V, Bolevich S, Zivanovic MN, Okwose N, Seklic D, Milivojevic N, Grujic J, Velicki L, MacGowan G, Jakovljevic DG, Filipovic N. Sacubitril/valsartan reverses cardiac structure and function in experimental model of hypertension-induced hypertrophic cardiomyopathy. *Mol Cell Biochem*. 478(12);2023; 2645-2656. DOI:10.1007/s11010-023-04690-7. M22
3. Dragasevic N, Savic M, Mihajlovic K, Zivkovic V, Andjic M, Dragicin 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*. 478(8);2023;1803-1812. DOI:10.1007/s11010-022-04622-x. M22
4. Savovic Z, Pindovic B, Nikolic M, Simic I, Davidovic G, Ignjatovic V, Vuckovic J, Zornic N, **Nikolic Turnic T**, Zivkovic V, Srejsovic I, Bolevich S, Jakovljevic V, Iric Cupic V. Prognostic Value of Redox Status Biomarkers in Patients Presenting with STEMI or Non-STEMI: A Prospective Case-Control Clinical Study. *J Pers Med*. 13(7);2023;1050. DOI:10.3390/jpm13071050. M22
5. Krivokapic M, Alisultanovich Omarov I, Zivkovic V, **Nikolic Turnic T**, Jakovljevic V. Changes in Left Ventricular Ejection Fraction and Oxidative Stress after Phosphodiesterase Type-5 Inhibitor Treatment in an Experimental Model of Retrograde Rat Perfusion. *Medicina (Kaunas)*. 59(3);2023;458. DOI:10.3390/medicina59030458. M22
6. Ristic P, Savic M, Bolevich S, Bolevich S, Orlova A, Mikhaleva A, Kartashova A, Yavlieva K, **Nikolic Turnic T**, Pindovic B, et al. Examining the Effects of Hyperbaric Oxygen Therapy on the Cardiovascular System and Oxidative Stress in Insulin-Treated and Non-Treated Diabetic Rats. *Animals*. 13(18);2023;2847 <https://doi.org/10.3390/ani13182847> M21a
7. Nikolic A, Djuric S, Biocanin V, Djordjevic K, Ravic M, Stojanovic A, Milovanovic O, Skerlic J, Pavlovic R, **Nikolic Turnic T**. Predictors of Non-Adherence to Medications in Hypertensive Patients. *Iran J Public Health*. 52(6);2023;1181-1189. DOI:10.18502/ijph.v52i6.12960. M23
8. Dragan PD, Ivan SB, Goran DZ, Maja ND, Nevena LD, Marijana AM, Jelena VM, Nenad ZJ, Vladimir ZI, **Turnic TN**, Vladimir JL, Violeta ICM. The Role of Systemic Oxidative Status in Coronary Arterial and Peripheral Venous Blood of Patients with Unstable Angina Pectoris. *Life (Basel)*. 13(7);2023;1537. DOI:10.3390/life13071537. M21
9. Stojic V, Zdravkovic N, **Nikolic-Turnic T**, Zdravkovic N, Dimitrijevic J, Misic A, Jovanovic K, Milojevic S, Zivic J. Using of endoscopic polypectomy in patients with diagnosed malignant colorectal polyp - The cross-sectional clinical study. *Open Med (Wars)*. 18(1);2023;20230811. DOI:10.1515/med-2023-0811. M23
10. Glisic M, Nikolic Turnic T, Zivkovic V, Pindovic B, Chichkova NV, Fisenko VP, Nikolic M, Stijak L, Yurievna LE, Veselinovic M, Jovicic M, Mihajlovic K, Bolevich S, Jakovljevic V. The Enhanced Effects of Swimming and Running Preconditioning in an Experimental Model of Myocardial Ischemia/Reperfusion Injury. *Medicina (Kaunas)*. 59(11);2023;1995. DOI:10.3390/medicina59111995. M22
11. Djordjevic K, Milojevic Samanovic A, Veselinovic M, Zivkovic V, Mikhaylovsky V, Mikerova M, Reshetnikov V, Jakovljevic V, **Nikolic Turnic T**. Oxidative Stress Mediated Therapy in Patients with Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Antioxidants (Basel)*. 12(11);2023;1938. DOI:10.3390/antiox12111938. M21

3.7. Да ли се предложени ментор налази на Листи ментора акредитованог студијског програма ДАС?

ДА

3.8. Оцена испуњености услова предложеног ментора у складу са студијским програмом, општим актом факултета и општим актом Универзитета (до 1000 карактера):

Проф. др Тамара Николић Турнић, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Клиничка фармација, испуњава све услове у складу са Стандардом 9, Правилником о стандардима и поступку за акредитацију студијских програма на високошколским установама, студијским програмом, општим актом Факултета и општим актом Универзитета. Налази се на Листи ментора акредитованог студијског програма Докторских академских студија Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу. Такође, списак референци проф. др Тамаре Николић Турнић указује на компетентност ментора у вези са предложеном темом докторске дисертације.

4. Подаци о предложеном коментору

4.1. Име и презиме предложеног коментора:

[унос]

4.2. Звање и датум избора:

[унос]

4.3. Научна област/ужа научна област за коју је изабран у звање:

[унос]

4.4. НИО у којој је запослен:

[унос]

4.5. Списак референци којима се доказује испуњеност услова коментора у складу са Стандардом 9 (аутори, наслов рада, волумен, година објављивања, странице од-до, DOI број*, категорија):

[унос]

4.6. Списак референци којима се доказује компетентност коментора у вези са предложеном темом докторске дисертације (аутори, наслов рада, волумен, година објављивања, странице од-до, DOI број, категорија):

[унос]

4.7. Да ли се предложени коментор налази на Листи ментора акредитованог студијског програма ДАС?

[изаберите]

4.8. Оцена испуњености услова предложеног коментора у складу са студијским програмом, општим актом факултета и општим актом Универзитета (до 1000 карактера):

[унос]

5. ЗАКЉУЧАК

На основу анализе приложене документације Комисија за писање извештаја о оцени научне заснованости теме и испуњености услова кандидата и предложеног ментора предлаже да се кандидату Катарини Ђорђевић одобри израда докторске дисертације под насловом „Превентивни и терапијски ефекти субхроничне примене куркумина на експерименталном моделу реумагоидног артритиса” и да се за ментора/коментора именује проф. др Тамара Николић Турнић, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу / [име и презиме коментора], [звање].

*Уколико публикација нема DOI број уписати ISSN и ISBN

Чланови комисије:

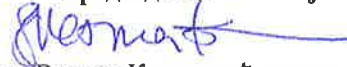


Др Марко Фолић, редовни професор

Факултет медицинских наука Универзитета у
Крагујевцу

Клиничка фармација

Председник комисије



Др Сандра Везмар Ковачевић, редовни професор

Фармацеутски факултет Универзитета у
Београду

Фармакокинетика и клиничка фармација

Члан комисије



Др Владимир Живковић, редовни професор

Факултет медицинских наука Универзитета у
Крагујевцу

Физиологија

Члан комисије