

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ  
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА  
У КРАГУЈЕВЦУ

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ  
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА  
НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ

ПРИМЉЕНО: 30. 09. 2019.		
Орг.јед.	Број	Прилог / вредност
05	11 055-1	

**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 16.09.2019. године, одлуком бр. IV-03-716/38 формирана је Комисија за оцену и одбрану завршене докторске дисертације под називом „Кардиопротективни ефекти диалил трисулфида на исхемијско-реперфузиону повреду изолованог срца пацова са метаболичким синдромом: улога оксидационог стреса” кандидата Јоване Јеремић, 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 Слободан Новокмет**, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Фармацеутска биотехнологија*, члан;
3. **Проф. др Драган Ђурић**, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Београду за ужу научну област *Физиологија*, члан.

Комисија је прегледала и проучила докторску дисертацију кандидата Јоване Јеремић 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 Јоване Јеремић под називом „Кардиопротективни ефекти диалил трисулфида на исхемијско-реперфузиону повреду изолованог срца пацова са метаболичким синдромом: улога оксидационог стреса”, урађена под менторством доц. др Невене Јеремић, доцента Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Фармацеутска хемија и проф. др Suresh Tyagi, редовног професора Медицинског факултета Универзитета у Лујвилу, Кентаки, Сједињене Америчке Државе (*University of Louisville School of Medicine, Louisville, Kentucky, United States of America*) за ужу научну област Физиологија и биофизика, представља оригиналну научну студију која се бави испитивањем кардиопротективних ефеката хроничне примене диалил трисулфида на промене индуковане исхемијом и реперфузијом на Лангендорфовом моделу изолованог срца пацова којима је изазван метаболички синдром, са посебним освртом на улогу оксидационог стреса.

Метаболички синдром представља глобални здравствени проблем данашњице, а обухвата групу међусобно повезаних поремећаја који директно утичу на повећање степена ризика за настанак и развој кардиоваскуларних обољења и *diabetes mellitus*-а тип 2. Постоји велики број дефиниција које описују метаболички синдром, али у основи свих се карактерише као комплексан поремећај који обухвата инсулинску резистенцију, хипергликемију, хипертензију, гојазност и хиперлипидемију. Савремени начин живота, значајно доприноси повећању преваленце *diabetes mellitus*-а, па је од суштинског значаја истражити и применити адекватне мере које би помогле у превенцији и заштити здравља становништва.

Фармаколошка својства природних производа који у себи садрже биолошки активна једињења су деценијама предмет истраживања многих експерименталних и клиничких студија. Један од таквих је и бели лук (*Allium sativum L.*) који се од давнина примењује у традиционалној медицини, а у многобројним истраживањима је доказано да поседује антиоксидациона, антимикробна, антиинфламацијска и антитуморска својства. Значајне кардиопротективне ефекте остварује тако што изазива вазодилатацију, инхибира

агрегацију тромбоцита, регулише систолни и дијастолни крвни притисак, снижава ниво триглицерида и фосфолипида. Када се згњечи или засече, ствара се алицин (диалил-тиосулфинат) чијом разградњом настају сумпором богата једињења: диалил сулфид (ДАС), диалил дисулфид (ДАДС), диалил трисулфид (ДАТС) и други, мање значајни деривати. ДАТС се издваја као најпотентнији полисулфид изолован из белог лука јер садржи три атома сумпора, стабилан је и доприноси спором ослобађању водоник сулфида ( $H_2S$ ) који поседује значајне антиапоптоске, антиоксидационе и антиинфламацијске особине.

Неколицина студија је показала терапијски учинак белог лука на метаболички синдром, међутим директан ефекат ДАТС-а, као једног од најпотентнијих полисулфида још увек није објашњен. Због свега наведеног било је од значаја испитати да ли тронедељна примена ДАТС-а може да послужи као нефармаколошки маневр прекондиционарања, као и да ли ће тронедељна примена имати повољан утицај код пацова са *diabetes mellitus*-ом тип I или метаболичким синдромом.

Резултати овог истраживања показали су да је хронична примена диалил трисулфида остварила кардиопротективне ефекте, односно омогућила бољи одговор срца на исхемијско-реперфузиону повреду, а уз то је и допринела бољој контроли *diabetes mellitus*-а и метаболичког синдрома. Резултати ове студије пружили су детаљније информације о потенцијалним механизмима којима ДАТС остварује кардиопротективне ефекте. Оригинални научни допринос и значај испитивања посебно се односи на испитивање ефеката ДАТС-а на метаболички синдром, јер је ово једина студија која се бавила овом проблематиком. Увођење ДАТС-а у терапијски алгоритам може имати несумњив значај у смислу унапређења разумевања и терапијске примене нових видова прекондиционарања исхемијске болести срца, што би смањило трошкове и олакшало лечење многобројне популације болесника.

## **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: „*diallyl trisulfide*“, „*metabolic syndrome*“, „*isolated rat heart*“,

„oxidative stress“ „ischemia-reperfusion“, нису пронађене студије сличног дизајна и методолошког приступа. Сходно наведеном, Комисија констатује да докторска дисертација кандидата Јоване Јеремић под називом „ Кардиопротективни ефекти диалил трисулфида на исхемијско-реперфузиону повреду изолованог срца пацова са метаболичким синдромом: улога оксидационог стреса“ представља резултат оригиналног научног рада.

### **2.3. Преглед остварених резултата рада кандидата у одређеној научној области**

#### **А. Лични подаци**

Јована Јеремић рођена је 31.12.1991. године у Крагујевцу, Република Србија. Завршила је Основну школу „Свети Сава“ и Прву крагујевачку гимназију у Крагујевцу. Интегрисане академске студије фармације на Факултету медицинских наука Универзитета у Крагујевцу уписала је школске 2010/2011. године, а дипломирала 16.07.2015. године са просечном оценом 8,86 (осам и 86/100). Током студирања, од 2013. године активно се бави научно-истраживачким радом у Лабораторији за кардиоваскуларну физиологију, Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, којом руководи проф. др Владимир Јаковљевић.

Студент је треће године докторских академских студија Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, изборно подручје – Експериментална и примењена физиологија са спортском медицином. Положила је све програмом предвиђене испите на прве две године докторских академских студија са просеком 9,50, као и усмени докторски испит са оценом 10 (десет).

У периоду од октобра 2015. године до децембра 2016. године била је ангажована као фацилитатор за ужу научну област Фармацеутска биотехнологија на студијском програму фармације на Факултету медицинских наука Универзитета у Крагујевцу. Од децембра 2016. године запослена је на Факултету медицинских наука Универзитета у Крагујевцу као сарадник у настави, а од јануара 2018. године као асистент за ужу научну област Фармацеутска биотехнологија.

Кандидат је аутор више оригиналних научних радова објављених у часописима индексираним на SCI листи: 27 публикације категорије M20 (у 2 први аутор) и 8 публикација категорије M50 (у 1 први аутор).

Кандидат је први аутор у два рада објављена у часописима 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.

У истраживању под називом „The cardioprotective effects of diallyl trisulfide on diabetic rats with *ex vivo* induced ischemia/reperfusion injury“ у коме је кандидат први аутор представљен је део резултата саме докторске дисертације. Ова студија је имала за циљ да испита да ли хронични унос диалил трисулфида, показује протективне ефекте на дијабетес и исхемијско-реперфузиону повреду миокарда изазвану *ex vivo*. У истој студији су испитани могући механизми повезани са конзумирањем диалил трисулфида, укључујући функцију срца, оксидациони стрес и маркере апоптозе. Резултати овог истраживања су публиковани у часопису категорије **M23** (*Mol Cell Biochem.* 2019;460(1-2):151-164. doi: 10.1007/s11010-019-03577-w).

У истраживању под називом „Vitamin B complex mitigates cardiac dysfunction in high-methionine diet-induced hyperhomocysteinemia“ тестирана је хипотеза да повишени нивои хомоцистеина *in vivo*, узроковани дефицитом витамина Б комплекса, постичу промене у функцији срца и редокс статуса који доводе до срчане слабости. На основу резултата ове студије може се закључити да исхрана обогаћена метионином доводи до хиперхомоцистеинемije и свих придружених негативних ефеката. Резултати овог истраживања су публиковани у часопису категорије **M22** (*Clin Exp Pharmacol Physiol* 2018;45(7):683-693. doi: 10.1111/1440-1681.12930).

У студији под називом „Role of calcium channel blockers in myocardial preconditioning“ приказани су резултати најважнијих студија које су се бавиле истраживањем улога и ефеката блокатора калцијумских канала у прекондиционарању миокарда. Резултати овог истраживања су публиковани у часопису категорије **M51** (*Ser J Exp Clin Res* 2017;18(4):281-287. doi: 10.1515/SJECR-2016-0073).

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

1. Jeremic JN, Jakovljevic VL, Zivkovic VI, Srejavic IM, Bradic JV, Bolevich S, Nikolic Turnic TR, Mitrovic SL, Jovicic NU, Tyagi SC, Jeremic NS. The cardioprotective effects

of diallyl trisulfide on diabetic rats with ex vivo induced ischemia/reperfusion injury. Mol Cell Biochem. 2019;460(1-2):151-164. doi: 10.1007/s11010-019-03577-w.

2. Jeremic J, Nikolic Turnic T, Zivkovic V, Jeremic N, Milosavljevic I, Srejovic I, Obrenovic R, Jancic S, Rakocevic M, Matic S, Djuric D, Jakovljevic V. Vitamin B complex mitigates cardiac dysfunction in high-methionine diet-induced hyperhomocysteinemia. Clin Exp Pharmacol Physiol. 2018;45(7):683-693. doi: 10.1111/1440-1681.12930.
3. Simonovic N, Jeremic J. Role of Calcium Channel Blockers in Myocardial Preconditioning. Ser J Exp Clin Res. 2017;18(4):281-287. doi: 10.1515/SJECR-2016-0073.

#### 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. Наслов докторске дисертације и спроведеног истраживања се поклапају. Докторска дисертација Јоване Јеремић садржи следећа поглавља: Увод, Циљеви студије, Материјал и методе, Резултати, Дискусија, Закључци и Литература. Написана је на 186 страна и садржи 16 табела, 45 графикона, 18 слика и 9 схема. Поглавље Литература садржи 328 цитираних библиографских јединица из иностраних и домаћих стручних публикација.

У уводном делу и теоретском разматрању, кандидат је на свеобухватан, јасан и прецизан начин, цитирајући релевантну литературу, изложио актуелна сазнања о водоник сулфиду и његовим донорима, са посебним освртом на диали трисулфид. Такође, наведена су и досадашња сазнања о улози водоник сулфида и његових донора у кардиоваскуларним болестима као и значај испитивања диалил трисулфида код пацова са дијабетесом или метаболичким синдромом.

Циљеви истраживања јасно су изложени и дефинисани у складу са одобреним приликом пријаве тезе. Кандидат је у свом раду испитао кардиопротективне ефекте диалил трисулфида након *ex vivo* индуковане исхемијско-реперфузионе повреде срца.

Материјал и методологија рада су детаљно и прецизно формулисани и подударају се са одобреним приликом пријаве тезе. Истраживање је дизајнирано као експериментална

студија на материјалу анималног порекла *in vivo* и *ex vivo*. Истраживање је спроведено на 72 пацова мушког пола *Wistar albino* соја, који су у тренутку жртвовања били стари 13 недеља. На почетку студије, сви пацови су били подељени у 3 основне групе: здраве, пацове са дијабетесом и пацове са метаболичким синдромом. Затим, у зависности од третмана, поменуте основне групе су подељене у две подгрупе (нетретиране и третиране), тако да смо разликовали: здраве – КТР и ДАТС; пацове са дијабетесом – ДМ и ДМ+ДАТС; пацове са метаболичким синдромом – МС и МС+ДАТС. Након жртвовања, све ове подгрупе, у зависности од *ex vivo* протокола, су подељене на још две подгрупе (*ex vivo* перфузија миокарда у трајању од 90 минута или *ex vivo* исхемија у трајању од 30 минута, праћена шездесетоминутном реперфузијом): КТР – КТР и И/Р; ДАТС – ДАТС и ДАТС+И/Р; ДМ – ДМ и ДМ+И/Р; ДМ+ДАТС – ДМ+ДАТС и ДМ+ДАТС+И/Р; МС – МС и МС+И/Р; МС+ДАТС – МС+ДАТС и МС+ДАТС+И/Р. Дијабетес је индукован код пацова из ДМ група, тако што им је након 12 часова гладовања, примењена једна интраперитонеална инјекција стрептозотоцина у дози од 60 mg/kg телесне тежине, који је био претходно растворен у 1 ml 0,05 M раствора цитратног пуфера, при чему је рН раствора износио 4,5. Метаболички синдром је индукован код пацова из МС група, који су најпре током 4 недеље храњени храном са високим садржајем масти, након којих је после дванаесточасовног гладовања, примењен стрептозотин у једној дози од 25 mg/kg. Да би се опонашао најчешћи и најједноставнији пут примене, ДАТС је пацовима даван *per os* (гаважом), сваки други дан у дози од 40 mg/kg телесне тежине у ДАТС (ДАТС и ДАТС+И/Р), ДМ+ДАТС (ДМ+ДАТС и ДМ+ДАТС+И/Р) и МС+ДАТС (МС+ДАТС и МС+ДАТС+И/Р) групама током 3 недеље.

Резултати истраживања су систематично приказани и добро документовани табелама (укупно 15), графиконима (укупно 45) и сликама (укупно 13). Приказ резултата је прегледан и разумљив. Хронична примена ДАТС-а утицала је на смањење оксидационог стреса, апоптозе и инфламације у срцу, чиме се највероватније остварују кардиопротективни ефекти у срцу здравих, пацова са дијабетесом или метаболичким синдромом који су били подвргнути исхемијско-реперфузионој повреди *ex vivo*. Такође, на основу резултата ове студије може се рећи да ДАТС вероватно отклања слободне радикале и да активира антиоксидационе параметре у ћелијама.

У поглављу „Дискусија“ детаљно су анализирани и објашњени резултати добијени у истраживању, тако што је појединачно образложен утицај диалил трисулфида на здраве, пацове са дијабетесом и пацове са метаболичким синдромом, пратећи поједине параметере *in vivo*, *ex vivo* и *in vitro*. Резултати овог истраживања, и на основу њих изведени закључци, поређени су са резултатима других истраживања, чији аутори су се бавили сличном тематиком.

На основу претходно изнетих чињеница, Комисија сматра да завршена докторска дисертација кандидата Јоване Јеремић под називом „**Кардиопротективни ефекти диалил трисулфида на исхемијско-реперфузиону повреду изолованог срца пацова са метаболичким синдромом: улога оксидационог стреса**“, по обиму и квалитету израде у потпуности одговара пријављеној теми дисертације.

## 2.5. Научни резултати докторске дисертације

1. Пратећи унос воде и хране, телесну тежину, биохемијске и липидне параметре, као и функцију миокарда, закључено је да је ДАТС (40 mg/kg, сваког другог дана током три недеље) безбедан за употребу и да се добро толерише и подноси.
2. ДАТС третман код пацова са дијабетесом и пацова са метаболичким синдромом допринео је снижењу нивоа хомоцистеина и враћању његових вредности на физиолошке. Смањењем нивоа хомоцистеина у серуму, ДАТС директно смањује и ризик од кардиоваскуларних обољења, али и степен оштећења других органа.
3. ДАТС третман је допринео значајном повећању ензимских и неензимских антиоксидационих параметара у лизату еритроцита паралелно са смањењем прооксидационих параметара у плазми и коронарном венском ефлуенту, што указује да су ефекти на редокс статус један од важних механизма који учествују у протективним ефектима ДАТС-а.
4. Тронедельни третман ДАТС-ом довео је до снажних кардиопротективних ефеката и спречио оштећења функције и структуре миокарда који настају као последица кардиометаболичких обољења.
5. ДАТС је веома ефикасан као прекондиционарајући агенс, који доводи до очувања функције миокарда како код здравих, тако и код пацова са дијабетесом, односно метаболичким синдромом.



6. Значајним снижењем хипергликемије код пацова са дијабетесом, ДАТС има снажан потенцијал да побољша прогнозу дијабетеса.
7. ДАТС третман је допринео корисним васкуларним и метаболичким ефектима и ублажио симптоме метаболичког синдрома, а уз то је и смањио атерогени индекс који је важан индикатор ризика за коронарне болести срца.
8. Наведене протективне улоге ДАТС остварује преко антиоксидационих, антиинфламацијских и антиапоптозних ефеката.

## **2.6. Примењивост и корисност резултата у теорији и пракси**

Добијени резултати истраживања дају оригиналан и значајан допринос у сагледавању улоге диалил трисулфида у лечењу метаболичког синдрома и дијабетеса, као и о потенцијалним механизмима којима он остварује кардиопротективне ефекте.

## **2.7. Начин презентирања резултата научној јавности**

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

1. **Jeremic JN**, Jakovljevic VL, Zivkovic VI, Srejovic IM, Bradic JV, Bolevich S, Nikolic Turnic TR, Mitrovic SL, Jovicic NU, Tyagi SC, Jeremic NS. The cardioprotective effects of diallyl trisulfide on diabetic rats with ex vivo induced ischemia/reperfusion injury. *Mol Cell Biochem.* 2019;460(1-2):151-164. doi: 10.1007/s11010-019-03577-w.

## ЗАКЉУЧАК

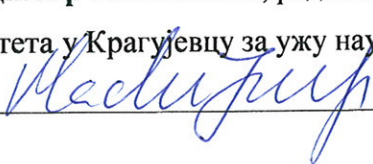
Комисија за оцену и одбрану завршене докторске дисертације кандидата Јоване Јеремић под називом „Кардиопротективни ефекти диалил трисулфида на исхемијско-реперфузиону повреду изолованог срца пацова са метаболичким синдромом: улога оксидационог стреса” сматра да је истраживање у оквиру тезе базирано на актуелним сазнањима и валидној методологији и да је прецизно и адекватно постављено и спроведено.

Комисија сматра да докторска дисертација кандидата Јоване Јеремић, под менторством доц. др Невене Јеремић и проф. др Suresh Tyagi, представља оригинални научни допринос у испитивању утицаја диалил трисулфида на исхемијско-реперфузиону повреду изолованог срца пацова са метаболичким синдромом.

Комисија са задовољством предлаже Наставно-научном већу Факултета Медицинских наука Универзитета у Крагујевцу да докторска дисертација под називом „Кардиопротективни ефекти диалил трисулфида на исхемијско-реперфузиону повреду изолованог срца пацова са метаболичким синдромом: улога оксидационог стреса”, кандидата Јоване Јеремић буде позитивно оцењена и одобрена за јавну одбрану.

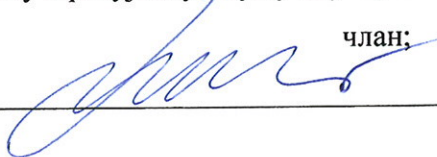
### ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ:

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

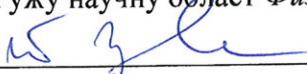


**Проф. др Слободан Новокмет**, редовни професор Факултета медицинских наука  
Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Фармацеутска биотехнологија*,

члан;



**Проф. др Драган Ђурић**, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у  
Београду за ужу научну област *Физиологија*, члан;



У Крагујевцу, 24.09.2019. године