

ОБРАЗАЦ 6

ПРИМЛО		16.05.2025	
Орг.јед.		Бројност	
05	3372		

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 19.3.2025. године (број одлуке: IV-03-230/26) одређени смо за чланове Комисије за оцену и одбрану докторске дисертације под насловом: „Ефекти хроничне коадминистрације емпagliфлозина и сакубитрил/валсартана у експерименталном моделу срчане инсуфицијенције”, кандидата **Маје Д. Мурић**, студента докторских академских студија Факултета медицинских наука, за коју је именован ментор проф. др Иван Срејовић, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Физиологија.

На основу података којима располажемо достављамо следећи:

ИЗВЕШТАЈ

О ОЦЕНИ УРАЂЕНЕ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

1. Подаци о докторској дисертацији
1.1.Наслов докторске дисертације:
Ефекти хроничне коадминистрације емпagliфлозина и сакубитрил/валсартана у експерименталном моделу срчане инсуфицијенције
1.2.Опис докторске дисертације (навести кратак садржај са назнаком броја страница, поглавља, слика, шема, графика, једначина и референци) (до 500 карактера):
Ова докторска дисертација обухвата 175 страна и 517 цитираних референци. Целокупан садржај дисертације укључује 4 табеле, 40 слика и 26 графика. Циљ истраживања био је да се испитају ефекти хроничне коадминистрације емпagliфлозина и сакубитрил/валсартана у поређењу са монотерапијом, у експерименталном моделу срчане инсуфицијенције пацова изазване применом изопротеренола. У поглављу дискусија, резултати су анализирани и упоређени са релевантном литературом. Закључци су изведени на основу добијених резултата и доступних података из релевантне литературе.
1.3.Опис предмета истраживања (до 500 карактера):
Главни циљ истраживања био је да се испитају ефекти хроничне коадминистрације емпagliфлозина и сакубитрил/валсартана у поређењу са монотерапијом у експерименталном моделу срчане инсуфицијенције изазване применом изопротеренола код пацова. Предмет истраживања био је да се испита кардиорепролативни потенцијал хроничне коадминистрације емпagliфлозина и сакубитрил/валсартана на морфолошке и функционалне параметре миокарда

пацова са срчаном инсуфицијенцијом, као и да се испита утицај на оксидациони статус, инфламацију, апоптозу и одређене сигналне молекуле.

1.4. Анализа испуњености полазних хипотеза:

1. Хронична коадминистрација емпаглифлозина и сакубитрил/валсартана испољава веће кардиопротективно дејство у односу на монотерапију, у погледу *in vivo* функције миокарда и *ex vivo* параметара изолованог срца пацова у моделу срчане инсуфицијенције изазване применом изопротеренола код пацова - Четворонедељни третман који је подразумевао комбиновану примену емпаглифлозина и сакубитрил/валсартана показао се супериорнијим у односу на монотерапију у погледу *in vivo* функције миокарда процењене трансторакалном ехокардиографијом. Поред тога, ретроградном перфузијом изолованих срца пацова применом протокола ауторегулације на *Langendorff* апарату, показана је ефикасност коадминистрације емпаглифлозина и сакубитрил/валсартана у превенцији функционалног оштећења миокарда. Штавише, коадминистрација емпаглифлозина и сакубитрил/валсартана показала је већу ефикасност на инотропну и луситропну функцију миокарда, систолни крвни притисак, срчану фреквенцију и коронарни проток.

2. Хронична коадминистрација емпаглифлозина и сакубитрил/валсартана испољава веће кардиопротективно дејство у односу на монотерапију регулацијом оксидационог статуса у моделу срчане инсуфицијенције изазване применом изопротеренола код пацова - Четворонедељни третман који је подразумевао комбиновану примену емпаглифлозина и сакубитрил/валсартана показао је најизраженији антиоксидациони ефекат кроз редукцију прооксидационих маркера и повећање ефикасности система антиоксидационе заштите.

3. Хронична коадминистрација емпаглифлозина и сакубитрил/валсартана испољава веће антиинфламаторно, антифибротско и антиапоптотско дејство у односу на монотерапију у моделу срчане инсуфицијенције изазване применом изопротеренола код пацова - Сви примењени терапијски модалитети, а посебно коадминистрација емпаглифлозина и сакубитрил/валсартана, показали су значајно антиинфламаторно дејство у моделу срчане инсуфицијенције индуковане применом изорпотеренола код пацова. Кoadминистрација емпаглифлозина и сакубитрил/валсартана, као и монотерапија сакубитрил/валсартаном испољиле су најефикасније дејство у погледу очувања морфологије и смањења фиброзе у ткиву миокарда пацова са срчаном инсуфицијенцијом изазваном применом изопротеренола код пацова. Поред тога, показано је да сви терапијски протоколи имају позитиван ефекат на релативну генску експресију (анти)апоптотских маркера, док коадминистрација емпаглифлозина и сакубитрил/валсартана показује тенденцију да буде најефикаснији терапијски приступ у овом погледу.

4. Кардиопротективно дејство хроничне коадминистрације емпаглифлозина и сакубитрил/валсартана у моделу срчане инсуфицијенције изазване применом изопротеренола код пацова, посредовано је дејством на *JAK2/STAT3* сигнални пут - Сви терапијски протоколи примењени у овом истраживању значајно су снизили релативну генску експресију *JAK2* и *STAT3* у односу на нетретирану групу пацова са срчаном инсуфицијенцијом. Ови резултати указују на то да оба лека примењивана у овом истраживању, било у виду монотерапије или двојне терапије, утичу на *JAK2/STAT3* сигнални пут, што може бити један од механизма одговоран за протективно дејство ових лекова.

1.5. Анализа примењених метода истраживања:

Методолошки приступ у овом истраживању је одговарајући и у потпуности усаглашен са постављеним циљевима и истраживачким хипотезама. Истраживање је спроведено као хронично, експериментално истраживање на анималном моделу и на материјалу анималног порекла *in vivo* и *ex vivo*. Истраживање је реализовано на Факултету медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, у оквиру Центра изузетних вредности за изучавање редокс равнотеже у кардиоваскуларним и метаболичким поремећајима. Све експерименталне процедуре спроведене

у овом истраживању биле су у складу са актима Директиве Европске уније о заштити животиња коришћених у експерименталне и друге научне сврхе 86/609/EEC (*EU Directive for the Protection of the Vertebrate Animals used for Experimental and other Scientific Purposes 86/609/EEC*) и етички принципима. Протокол овог истраживања одобрен је од стране Етичког одбора за заштиту добробити експерименталних животиња Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, одлуком број 01-12766. У овом истраживању је коришћено укупно 30 одраслих пацова *Wistar Albino* соја, мушког пола, старости 10-12 недеља и просечне телесне масе 250 ± 20 грама.

1.6. Анализа испуњености циља истраживања:

Главни циљ овог истраживања био је да се испита утицај хроничне коадминистрације емпagliфлозина и сакубитрил/валсартана на морфологију и функционалне параметре миокарда, као и на оксидациони статус у моделу срчане инсуфицијенције изазване применом изопротеренола код пацова. На основу главног циља формулисани су следећи специфични задаци овог истраживања: 1. Испитати утицај хроничне коадминистрације емпagliфлозина и сакубитрил/валсартана на *in vivo* функцију миокарда и *ex vivo* параметре изолованог срца пацова у моделу срчане инсуфицијенције изазване применом изопротеренола код пацова; 2. Испитати антиоксидативни, антиинфламаторни, антифибротски и антиапоптоТСки потенцијал хроничне коадминистрације емпagliфлозина и сакубитрил/валсартана у моделу срчане инсуфицијенције изазване применом изопротеренола код пацова; 3. Испитати утицај хроничне коадминистрације емпagliфлозина и сакубитрил/валсартана на *JAK2/STAT3* сигнални пут у моделу срчане инсуфицијенције изазване применом изопротеренола код пацова. Главни циљ овог истраживања и сви појединачни специфични задаци истраживања су испуњени.

1.7. Анализа добијених резултата истраживања и списак објављених научних радова кандидата из докторске дисертације (аутори, наслов рада, волумен, година објављивања, странице од-до, DOI број¹, категорија):

1. Резултати овог истраживања су у сагласности са доступним литературним подацима о истраживањима која су имала сличне циљеве и методолошки приступ. Примена изопротеренола је индуковала значајно смањење параметара срчане функције, систолни крвни притисак, дијастолни крвни притисак и средњи артеријски притисак, чиме је практично потврђено индуковање срчане инсуфицијенције. Све терапијске опције у истраживању, емпagliфлозин, сакубитрил/валсартан, као и њихова комбинована примена, позитивно су утицале на вредност наведених параметара. Међутим, комбинована примена емпagliфлозина и сакубитрил/валсартана је имала супериорнији ефекат у поређењу са самосталном применом ових лекова. Са друге стране ефекти на срчану фреквенцију су изостали, тако да је вредност срчане фреквенције остала знатно нижа у односу на групу здравих, контролних пацова.
2. Анализом *in vivo* функције срца методом трансторакалне ехокардиографије потврђен је супериорнији ефекат двојне терапије у поређењу са монотерапијом, што се може објаснити синергистичким дејством ових лекова у унапређењу фракције скраћења и ејекционе фракције леве коморе и превенцији настанка дилатације леве коморе.
3. Ретроградном перфузијом изолованих срца пацова коришћењем протокола ауторегулације на *Langendorff* апарату потврђена је ефикасност двојне терапије у превенцији функционалног оштећења миокарда, при чему је двојна терапија имала најзначајнији позитивни ефекат на инотропну и луситропну функцију миокарда, систолни крвни притисак, срчану фреквенцију и коронарни проток.
4. Хистоморфолошка анализа препарата миокарда бојених хематоксилин/еозин и *Picrosirius Red* техникама указала је да двојна терапија доводи до очувања функционалних способности срца. Такође, најмањи степен оштећења миокарда и фиброзе уочен је у групи животиња које

¹ Уколико публикација нема DOI број уписати ISSN и ISBN

су третиране двојном терапијом. Протективнији ефекат двојне терапије показан је и у односу на вредности телесне масе, масе срца и индекса масе срца/телесне масе.

5. Вредности кардиоспецифичних маркера cTnI и NT-proBNP су биле значајно више у групама третираним изопротеренолом, док примена терапијских протокола није утицала на снижење ових вредности у довољној мери, тако да се нису разликовале од вредности у нетретираној групи болесних пацова, а биле су значајно више у одосу на контролну групу здравих животиња.
6. Двојна терапија је имала најизраженији антиоксидациони ефекат кроз снижење прооксидационих маркера и повећање ефикасности система антиоксидационе заштите. Ови ефекти међусобно корелирају у испитиваним узорцима – плазма и лизат еритроцита (системски оксидациони статус) и хомогенат миокарда и коронарни венски ефлуент (кардиогени оксидациони статус).
7. Испитивањем релативне генске експресије гена који кодирају факторе значајне за оксидациони статус (SOD-1, SOD-2, eNOS, iNOS) и инфламацијски одговор (NF- κ B, TNF α , IL-1 β , IL-6, IL-10, IL-17) уочава се сличан антиоксидациони и антиинфламацијски потенцијал испитиваних третмана, уз најглашенији ефекат уочен при примени двојне терапије.
8. Испитивањем релативне генске експресије (анти)апоптотских маркера (Bcl-2, Bax, CASP-3, CASP-9) показано је да све терапијске опције остварују подједнако значајан антиапоптотски ефекат.
9. Анализом укупних резултата добијених у овом истраживању, уочава се значајан кардиопротективни потенцијал емпаглифлозина и сакубитрил/валсартана, док њихова комбинована примена показује већи потенцијал у лечењу срчане инсуфицијенције на експерименталном моделу који је примењен у овој студији.

Радови:

1. **Muric M**, Srejavic I, Novakovic J, Zivkovic V, Jovic JJ, Sretenovic J, Nikolic M, Lazarevic N, Andjic M, Kocovic A, Uzelac JJ, Bolevich S, Jakovljevic V. The Combined Empagliflozin and Sacubitril/Valsartan Therapy Attenuates Isoproterenol-Induced Heart Failure in Rats: Functional, Molecular, and Structural Insights. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2025; doi: 10.1007/s10557-025-07675-4. **M22**

1.8. Оцена да је урађена докторска дисертација резултат оригиналног научног рада кандидата у одговарајућој научној области и анализа извештаја о провери докторске дисертације на плагијаризам (до 1000 карактера):

Прегледом доступне литературе, детаљном и систематичном претрагом релевантних биомедицинских база података као што су „Medline“ и „KoBSON“, уз примену одговарајућих кључних речи: *heart failure, empagliflozin, sacubitril/valsartan, cardiac function, oxidative stress*, није пронађена студија која би по свом дизајну и методолошком приступу била упоредива са овом докторском дисертацијом.

Имајући у виду наведено, Комисија констатује да докторска дисертација кандидата Маје Д. Мурић, под насловом: „Ефекти хроничне коадминистрације емпаглифлозина и сакубитрил/валсартана у експерименталном моделу срчане инсуфицијенције“, представља резултат оригиналног научног рада. На основу анализе постојеће литературе и доступних публикованих радова, може се закључити да ова докторска дисертација даје нов и значајан допринос у области експерименталне физиологије и фармације, посебно у домену кардиоваскуларне заштите у контексту срчане инсуфицијенције. Поред тога, увидом у извештај о провери докторске дисертације на плагијаризам, утврђено је да не постоји било каква врста плагијаризма. Дисертација у потпуности представља оригинално дело кандидата.

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

У целини посматрано, резултати овог истраживања пружају убедљиве доказе да комбинована примена емпаглифлозина и сакубитрил/валсартана има синергистички ефекат, који се манифестује супериорнијом кардиопротекцијом у поређењу са монотерапијом било којим од ова два лека. Стога, коадминистрација ових агенаса може повољно утицати на кардиоваскуларну функцију пацијената са срчаном инсуфицијенцијом и сниженом ејекционом фракцијом леве коморе. Даља истраживања су неопходна ради прецизнијег увида у дугорочне ефекте ове комбиноване терапије, као и потенцијални синергистички ефекти у комбинацији са другим фармаколошким агенсима који се примењују у овој популацији пацијената. Такође, неопходно је додатно истражити ефикасност ове комбиноване терапије код пацијената са срчаном инсуфицијенцијом и придруженим коморбидитетима, како би се омогућила персонализована терапијска примена у клиничкој пракси.

1.10. Оцена испуњености услова за одбрану докторске дисертације у складу са студијским програмом, општим актом факултета и општим актом Универзитета (до 1000 карактера):

Комисија сматра да су испуњени сви услови за одбрану докторске дисертације под називом „Ефекти хроничне коадминистрације емпаглифлозина и сакубитрил/валсартана у експерименталном моделу срчане инсуфицијенције“ кандидата Маје Д. Мурић у складу са Правилником о докторским студијама Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, Статутом Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу и Правилником о пријави, изradi и одбрани докторске дисертације Универзитета у Крагујевцу.

2. ЗАКЉУЧАК

На основу анализе докторске дисертације и приложене документације Комисија за оцену и одбрану докторске дисертације под насловом „Ефекти хроничне коадминистрације емпаглифлозина и сакубитрил/валсартана у експерименталном моделу срчане инсуфицијенције“, кандидата Маје Д. Мурић, предлаже надлежним стручним органима да се докторска дисертација прихвати и да се одобри њена одбрана.

Чланови комисије:



др Владимир Јаковљевић, редовни професор

Факултет медицинских наука Универзитета у
Крагујевцу

Физиологија

Председник комисије

др Владимир Живковић, редовни професор
Факултет медицинских наука Универзитета у
Крагујевцу

Физиологија

Члан комисије

др Јована Јаковљевић Узелац, доцент

Медицински факултет Универзитета у Београду

Физиологија

Члан комисије