

ОБРАЗАЦ 6

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА
У КРАГУЈЕВЦУ

ПРИМЉЕНО		17. 04. 2025	
Орг. јед.	Брај	Датум	Вредност
05	2614		

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-03-148/14) одређени смо за чланове Комисије за оцену и одбрану докторске дисертације под насловом: „Ефекти агониста рецептора за пептид сличан глукагону-1 на исхемијско/реперфузиону повреду изолованог срца пацова са метаболичким синдромом”, кандидата Марка П. Равића, 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 агониста рецептора за пептид сличан глукагону-1 на исхемијско/реперфузиону повреду изолованог срца пацова са метаболичким синдромом
1.2. Опис докторске дисертације (навести кратак садржај са назнаком броја страница, поглавља, слика, шема, графикана, једначина и референци) (до 500 карактера):
Ова докторска дисертација је написана на 100 страна, цитирано је 218 референци, резултати су приказани кроз 1 табелу, 25 графикана и 6 слика, а у читавој докторској дисертацији укупно има 1 табела, 25 графикана и 9 слика. Циљ истраживања био је да се испитају ефекти примене агониста GLP-1 рецептора (лираглутид, ексенатид, дулаглутид и семаглутид) на исхемијско-реперфузиону повреду изолованог срца пацова са метаболичким синдромом. Резултати истраживања су приказани кроз графике, слике и табеле. У оквиру поглавља дискусија, резултати су упоређени са досадашњим истраживањима која су се бавила сличном тематиком. Кандидат је извео закључке на основу добијених резултата и већ познатих чињеница.
1.3. Опис предмета истраживања (до 500 карактера):
Главни циљ овог истраживања био је да се испитају ефекти примене агониста GLP-1 рецептора (лираглутид, ексенатид, дулаглутид и семаглутид) на исхемијско реперфузиону повреду изолованог срца пацова са метаболичким синдромом. Предмет истраживања односи се

на испитивање кардиопротективног потенцијала лекова из групе агониста GLP-1 рецептора у експерименталном моделу исхемијско-реперфузионе повреде на срцима пацова са метаболичким синдромом. Фокус истраживања је био усмерен на промене у редокс равнотежи и ка хистоморфолошким променама.

1.4.Анализа испуњености полазних хипотеза:

Наведене хипотезе истраживања су:

1. Биохемијским и квантитативним анализама ће се потврдити повољан утицај шестонедељне примене агониста рецептора за GLP-1 на патогенезу метаболичког синдрома – Шестонедељна примена агониста GLP-1R код пацова са метаболичким синдромом довела је до повољне контроле телесне масе и BMI. Нарочито се истиче семаглутид, чија је моћ регулације телесне тежине најизраженија. Сва четири агониста GLP-1R су знатно снизила вредности глукозе у крви, истовремено обезбеђујући и адекватан инсулински одговор на унос глукозе. Сви примењивани агонисти GLP-1R утичу на ниво триглицерида, док је ефекат на укупан холестерол израженији код лираглутида и семаглутида.
2. Агонисти рецептора за GLP-1 ће након шестонедељне примене показати антиоксидациона својства код пацова са метаболичким синдромом - Шестонедељна примена агониста GLP-1R узроковала је повољне промене у систему редокс равнотеже, с нагласком на редукцију супероксид анјон радикала и повећање активности супероксид дисмутазе и каталазе. Посебно се истиче семаглутид, који је исказао највећи утицај на смањење проксидативних фактора, вероватно захваљујући свом снажном ефекту на активацију антиоксидативних ензима.
3. Агонисти рецептора за GLP-1 ће показати кардиопротективне ефекте на исхемијско-реперфузиону повреду изолованог срца пацова са метаболичким синдромом - Сви испитивани лекови смањили су систолни крвни притисак након шест недеља примене и побољшали ехокардиографске показатеље, нарочито у погледу структуре и функције леве коморе. Ови резултати сугеришу да агонисти GLP-1R могу пружити мултисистемску заштиту, ублажавајући ризик од хипертензије у контексту метаболичког синдрома. Примењени агонисти GLP-1R побољшали су контрактилну и релаксациону снагу миокарда у условима исхемијско-реперфузионе повреде и спречили погоршање коронарне васкуларне дисфункције. Нарочито су се дулаглутид и семаглутид издвојили својим снажнијим ефектима на реституцију кардиодинамичких параметара.
4. Хистолошким анализама ће се верификовати протективни ефекти агониста рецептора за GLP-1 код пацова са метаболичким синдромом - Агонисти GLP-1R ублажили су морфолошка оштећења кардиоваскуларног система настала у контексту метаболичког синдрома и исхемијско-реперфузионе повреде. Додатно, забележен је повољан ефекат на структуру јетре, бубрега и панкреаса у свим третираним групама. Најизраженији позитиван утицај на очување органске архитектонике уочен је код дулаглутида и семаглутида, што упућује на њихов могући виши терапијски домет.

1.5.Анализа примењених метода истраживања:

Методолошки приступ истраживању је одговарајући и усаглашен са постављеним циљевима и хипотезама. Истраживање је спроведено као хронична, експериментална студија на анималном моделу и материјалу анималног порекла *in vivo* и *ex vivo*. Експериментални део протокола изведен је на Факултету медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, у Центру за претклиничка и функционална истраживања. Експерименталне процедуре спроведене у току овог истраживања 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

принципа етике. Такође, протокол ове студије одобрио је Етички одбор за заштиту добробити експерименталних животиња Факултета медицинских наука, Универзитета у Крагујевцу одлуком број 01-11876/4. За истраживање су коришћени одрасли пацови, Wistar Albino соја, мушког пола, 4 недеље старости и телесне масе 150 ± 30 грама. На почетку истраживања, 55 пацова је било укључено у студију, међутим 5 пацова је искључено из студије јер су након апликације стрептозотоцина имале прениске или превисоке вредности гликемије, хипертензије и инсулина.

1.6. Анализа испуњености циља истраживања:

Главни циљ овог истраживања био је да се испитају ефекти примене агониста GLP-1 рецептора (лираглутид, ексенатид, дулаглутид и семаглутид) на исхемијско реперфузиону повреду изолованог срца пацова са метаболичким синдромом. На основу главног циља истраживања формулисани су појединачни задаци: 1. Испитати и упоредити утицај шестонедељне примене различитих агониста рецептора за GLP-1 на патогенезу метаболичког синдрома; 2. Испитати ефекте различитих агониста рецептора за GLP-1 на системске параметре оксидационог стреса пацова са метаболичким синдромом; 3. Евалуација и компарација ефеката хроничне примене различитих агониста рецептора за GLP-1 на исхемијско-реперфузиону повреду изолованог срца пацова са метаболичким синдромом; 4. Хистолошка верификација ефекта шестонедељне примене различитих агониста рецептора за GLP-1 на морфолошке особине миокарда, панкреаса, јетре и аорте пацова код којих је индукован метаболички синдром. Циљ истраживања и сви појединачни 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):

- Продужена, шестонедељна примена агониста GLP-1R код пацова са метаболичким синдромом довела је до повољне контроле телесне масе и BMI. Нарочито се истиче семаглутид, чија је моћ регулације телесне тежине најизраженија.
- Сва четири агониста GLP-1R су знатно снизила вредности глукозе у крви, истовремено обезбеђујући и адекватан инсулински одговор на унос глукозе.
- Уочено је да сви примењивани агонисти GLP-1R утичу на ниво триглицерида, док је ефекат на укупан холестерол израженији код лираглутида и семаглутида. С друге стране, ексенатид је показао нешто мањи утицај на снижење триглицерида од осталих примењиваних лекова, што сугерише специфичне ефекте на метаболизам липида.
- Шестонедељни третман агониста GLP-1R узроковао је повољне промене у систему редокс равнотеже, с нагласком на редукцију супероксид анјон радикала и повећање активности супероксид дисмутазе и каталазе. Посебно се истиче семаглутид, који је исказао највећи утицај на смањење проксидативних фактора, вероватно захваљујући свом снажном ефекту на активацију антиоксидативних ензима.
- Сви испитивани лекови смањили су систолни крвни притисак након шест недеља примене и побољшали ехокардиографске показатеље, нарочито у погледу структуре и функције леве коморе. Ови резултати сугеришу да агонисти GLP-1R могу пружити мултисистемску заштиту, ублажавајући ризик од хипертензије у контексту метаболичког синдрома.
- Примењени агонисти GLP-1R побољшали су контрактилну и релаксациону снагу миокарда у условима исхемијско-реперфузионе повреде и спречили погоршање коронарне васкуларне дисфункције. Нарочито су се дулаглутид и семаглутид издвојили својим снажнијим ефектима на реституцију кардиодинамичких параметара.

¹ Уколико публикација нема DOI број уписати ISSN и ISBN

- Третман агонистима GLP-1R омогућио је значајно смањење продукције прооксиданаса у условима исхемијско-реперфузионе повреде, чиме је ублажена штета по миокард. Овај налаз додатно потврђује улогу ових лекова у регулацији редокс равнотеже, што је кључни аспект у превенцији дугорочног оштећења срца.
- Агонисти GLP-1R ублажили су морфолошка оштећења кардиоваскуларног система настала у контексту метаболичког синдрома и исхемијско-реперфузионе повреде. Најизраженији позитиван утицај на очување органске архитектонике уочен је код дулаглутита и семаглутита, што упућује на њихов могући виши терапијски домет.

Радови:

Ravic M, Srejovic I, Novakovic J, Andjic M, Sretenovic J, Muric M, Nikolic M, Bolevich S, Alekseevich Kasabov K, Petrovich Fisenko V, Stojanovic A, Jakovljevic V. Effect of GLP-1 Receptor Agonist on Ischemia Reperfusion Injury in Rats with Metabolic Syndrome. Pharmaceuticals (Basel). 2024;17(4):525. doi: 10.3390/ph17040525. **M21**

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):

Претрагом доступне литературе прикупљене детаљним и систематским претраживањем биомедицинских база података „Medline“ и „KoBSON“, уз коришћење одговарајућих кључних речи: metabolic syndrome, GLP-1 agonists, oxidative stress, cardioprotection и ischemic/reperfusion injury нису пронађене студије сличног дизајна и методолошког приступа. Сходно наведеном, Комисија констатује да докторска дисертација кандидата Марка П. Равића под називом „Ефекти агониста рецептора за пептид сличан глукагону-1 на исхемијско/реперфузиону повреду изолованог срца пацова са метаболичким синдромом“ представља резултат оригиналног научног рада. На основу ове анализе публикованих студија може се рећи да је ова урађена докторска дисертација резултат оригиналног научног рада кандидата у области експерименталне физиологије и фармације.

Анализом извештаја о провери ове докторске дисертације на плагијаризам се може рећи да није присутна било каква врста плагијаризма, односно предметна докторска дисертација је оригинално дело.

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

У целини, налази ове студије пружају уверљиве доказе да GLP-1 агонисти имају значајан терапијски потенцијал у ублажавању метаболичких и кардиоваскуларних компликација повезаних са метаболичким синдромом. Снагом деловања на контролу гликемије, смањење липотоксичности, редукцију оксидационог стреса и побољшање кардиоваскуларне функције, ови лекови могу допринети не само у превенцији далекусежних последица метаболичког синдрома, већ и побољшати квалитет живота пацијената. Потребне су додатне студије које би расветлиле оптимално дозирање, дужину терапије и могуће синергистичке ефекте агониста GLP-1R у комбинацији са другим фармаколошким агенсима, нарочито у контексту разноликог клиничког фенотипа метаболичког синдрома.

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

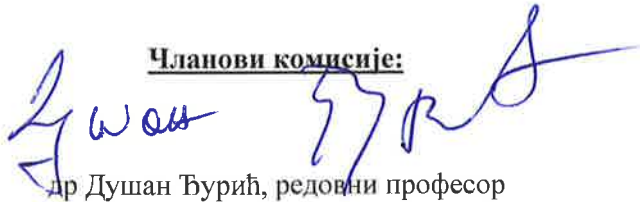
Комисија сматра да су испуњени сви услови за одбрану докторске дисертације под називом „Ефекти агониста рецептора за пептид сличан глукагону-1 на исхемијско/реперфузиону повреду изолованог срца пацова са метаболичким синдромом“ кандидата Марка П. Равића у складу са Правилником о докторским студијама Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, Статутом Факултета медицинских наука

Универзитета у Крагујевцу и Правилником о пријави, изради 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 агониста рецептора за пептид сличан глукагону-1 на исхемијско/реперфузиону повреду изолованог срца пацова са метаболичким синдромом”, кандидата **Марка П. Равића**, предлаже надлежним стручним органима да се докторска дисертација прихвати и да се одобри њена одбрана.

Чланови комисије:



др Душан Ђурић, редовни професор

Факултет медицинских наука Универзитета у
Крагујевцу

Клиничка фармација

Председник комисије

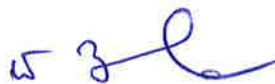


др Владимир Живковић, редовни професор

Факултет медицинских наука Универзитета у
Крагујевцу

Физиологија

Члан комисије



др Драган Ђурић, редовни професор

Медицински факултет Универзитета у Београду

Физиологија

Члан комисије