

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА
НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ

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 18.01.2017. године, одлуком бр. IV-03-65/33 формирана је Комисија за оцену и одбрану завршене докторске дисертације под називом „**Утицај селективне блокаде елемената ткивног ренин ангиотензин алдеостерон система на изоловано срце пацова у хемијски изазваном *Diabetes mellitus*-у**” кандидата Петра Ристића, у следећем саставу:

1. **доц. др Владимир Живковић**, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Физиологија*, председник;
2. **доц. др Јелена Пантић**, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Микробиологија и имунологија*, члан;
3. **проф. др Милица Нинковић**, ванредни професор Медицинског факултета ВМА Универзитета одбране у Београду за ужу научну област *Физиологија*, члан;

Комисија је прегледала и проучила докторску дисертацију др Петра Ристића 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 др Петра Ристића под називом „Утицај селективне блокаде елемената ткивног ренин ангиотензин алдеостерон система на

изоливано срце пацова у хемијски изазваном *Diabetes mellitus*-у”, урађена под менторством проф. др Владимира Јаковљевића, редовног професора Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Физиологија, представља оригиналну научну студију која се бави испитивањем улоге ренин-ангиотензин-алдостерон система (РААС) у развоју дијабетичне кардиомиопатије код пацова којима је дијабетес индукован стрептозотоцином.

Постоји мало студија које се баве наведеном тематиком, међутим резултати новијих истраживања указују на чињеницу да лекови који делују на поједине елементе у оквиру РААС могу да имају повољан ефекат на развој хипертрофије срца и ремоделовање миокарда након стања као што је инфаркт миокарда. Ангиотензин II (АТ II) испољава директан ефекат на ћелијске сигналне путеве и узрокује пролиферацију фибробласта срца и хипертрофију кардио миоцита. Такође, резултати новијих истраживања указују на повезаност ткивног ангиотензин-конвертујућег ензима (*ACE2*) са продукцијом азот-моноксида (*NO*). Хипергликемија изазива значајно повећање продукције слободних радикала и настајање оксидационог стреса, а у кардиомиоцитима се повећава продукција АТП под дејством ренина и химаза. Досадашњи лекови коришћени у регулацији функције РААС (инхибитори *ACE2* и антагонисти АТ₁ рецептора) нису довољно ефикасни у супресији ткивног РААС, услед чега све инетресантнији бивају лекови који делују тако што директно инхибирају ренин, и који испољавају ефекат и на интрацелуларни и екстрацелуларни ткивни РААС. Допринос истраживања под називом: „Утицај селективне блокаде елемената ткивног ренин ангиотензин алдостерон система на изоливано срце пацова у хемијски изазваном *Diabetes mellitus*-у“ се огледа у евалуацији ефеката блокаде РААС применом антагониста који делују на различите чиниоце овог система, а самим тим и бољем разумевању улоге овог система у настајању дијабетичне кардиомиопатије, као и потенцијалне могућности модулације РААС у спречавању њеног настајања.

Коришћен је модел хемијски индукованог дијабетеса применом стрептозотоцина, чиме се изазива деструкција β-ћелија Лангерхансових острваца панкреаса, док α и δ-ћелије остају очуване. Као последица примене стрептозотоцина настаје инсулинопенија уз пратећу хипергликемију.

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: „diabetes mellitus“, „streptozotocin“, „rennin-angiotensin-aldosterone system“, „isolated rat heart“ и „oxidative stress“, нису пронађене студије сличног дизајна и методолошког приступа. Сходно наведеном, Комисија констатује да докторска дисертација кандидата др Петра Ристића под називом „Утицај селективне блокаде елемената ткивног ренин ангиотензин алдеостерон система на изоловано срце пацова у хемијски изазваном *Diabetes mellitus*-у“ представља резултат оригиналног научног рада.

2.3. Преглед остварених резултата рада кандидата у одређеној научној области

А. Лични подаци

Потпуковник др Петар Ристић рођен је 16.06.1971. године у Београду. Медицински факултет Универзитета у Београду је завршио 1997. године. Уписао је Докторске академске студије на Факултету медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, смер: Експериментална и примењена хирургија и 2011. године положио усмени докторантски испит. Специјализацију из интерне медицине је завршио 2002. године, а субспецијализацију из ендокринологије 2007. године. 2014. године је изабран у звање асистента на предмету Интерна медицина на Медицинском факултету ВМА Универзитета одбране у Београду. Учествовао је на већем броју домаћих и међународних научних скупова.

Кандидат је аутор више оригиналних научних радова и први аутор у једном раду објављеном у часопису 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 effects of zofenopril on cardiac function and pro-oxidative parameters in the streptozotocin-induced diabetic rat heart“ у коме је кандидат први аутор представљен је део резултата саме докторске дисертације. Циљ овог истраживања је био да се испита акутни ефекат зофеноприла, као блокатора *ACE*, на кардиодинамске параметре и биомаркере оксидационог стреса на изолованим срцима пацова са дијабетесом

индукованим стрептозотоцином. Показано је да хипергликација услед примене стрептозотоцина изазива оштећење функције миокарда и да зофеноприл изазива благо побољшање функције миокарда. Резултати овог истраживања су публиковани у часопису категорије **M23** (Mol Cell Biochem. 2016; DOI 10.1007/s11010-016-2890-z)

У студији под називом „Correlation Between Visual Acuity, External Limiting Membrane And Photoreceptor Status In Patients With Neovascular Age Related Macular Degeneration Treated With Bevacizumab“ испитивана је повезаност између најбоље кориговане видне оштрине, фовеалних фоторецептора и спољашње граничне мембране код пацијената са неоваскуларном сениланом дегенерацијом жуте мрље након лечења бевацизумабом. Испитивање је извршено на 82 пацијента са неоваскуларном сенилном дегенерацијом жуте мрље, при чему су резултати показали да је код пацијената са очуваним фоторецепторима и спољашњом граничном мембраном оштрина вида након лечења била знатно боља. Резултати овог истраживања су публиковани у часопису категорије **M23** (Vojnosanit Pregl. 2016; DOI: 10.2298/VSP150709149R)

У истраживању под називом „Subcutaneous adipose tissue measurements and better metabolic prediction“ испитиван је значај додатних мерења дебљине поткожног масног ткива на предилекционим местима на струку њиховог односа са мерењем обима струка као предиктивних фактора у циљу процене метаболичке активности код гојазних особа. Одност обима струка и дебљине поткожног масног ткива на предилекционим местима на струку пружа бољи увид у погоршање метаболизма глукозе од стандардних антропометријских маркера абдоминалне гојазности. Резултати овог истраживања су публиковани у часопису категорије **M23** (Cent Eur J Med. 2013; 8(2): 237-243).

У истраживању под називом „Pro12Ala Gene Polymorphism in the Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Gamma as a Risk Factor for the Onset of Type 2 Diabetes Mellitus in the Serbian Population“ испитивана је повезаност између Pro12Ala пероксизом пролифератор-активираних γ рецептора (PPAR γ) и настајања дијабетеса тип 2 у Србији, при чему је показано да је Pro12Ala чешћи код особа са дијабетесом тип 2. Резултати овог истраживања су публиковани у часопису категорије **M23** (Arch Biol Sci (Belgrade). 2010; 62(2): 263-270).

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

1. **Ristic P**, Sreјovic I, Nikolic T, Stojic I, Ristic D, Zivkovic V, Jakovljevic VL. The effects of zofenopril on cardiac function and pro-oxidative parameters in the streptozotocin-induced diabetic rat heart. *Mol Cell Biochem.* 2016; DOI: 10.1007/s11010-016-2890-z. **M23**
2. Ristić D, Vukosavljević M, Kontić M, **Ristić P**, Bokonjić D, Janićijević-Petrović M, Adžić Zečević A, Janićijević K. Correlation Between Visual Acuity, External Limiting Membrane And Photoreceptor Status In Patients With Neovascular Age Related Macular Degeneration Treated With Bevacizumab. *Vojnosanitetski pregled* 2016; DOI: 10.2298/VSP150709149R. **M23**
3. **Ristic P**, Bokonjic D, Zivkovic V, Jakovljevic V, Zdravkovic M, Pejovic J, Ristic D, Mladenovic J. Subcutaneous adipose tissue measurements and better metabolic prediction. *Cent Eur J Med.* 2013; 8(2): 237-243. **M23**
4. Soskić C, Stanković A, Djurić T, Živković M, **Ristić P**, Andjelković Z, Šumarac-Dumanović M, Alavantić D. Pro12Ala Gene Polymorphism in the Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Gamma as a Risk Factor for the Onset of Type 2 Diabetes Mellitus in the Serbian Population. *Arch Biol Sci (Belgrade).* 2010; 62(2): 263-270. **M23**

2.4. Оцена о испуњености обима и квалитета у односу на пријављену тему

Спроведено истраживање у потпуности је усклађено са пријављеном темом докторске дисертације. Циљеви истраживања и примењена методологија идентични су са одобреним у пријави тезе. Докторска дисертација др Петра Ристића садржи следећа поглавља: Увод, Циљеви студије и хипотезе, Материјал и методе, Резултати, Дискусија, Закључци и Литература. Написана је на 159 страна и има 75 табела, 42 графикона и 1 слику. Поглавље Литература садржи 283 цитиране библиографске јединице из иностраних и домаћих стручних публикација.

У уводном делу и теоретском разматрању, кандидат је на свеобухватан, јасан и прецизан начин и цитирајући релевантну литературу изложио актуелна сазнања о патогенези дијабетичне кардиомиопатије и међусобним односима чинилаца који имају улогу у развоју овог поремећаја. Такође, наведена су најновија сазнања о РААС и његовој

улози у развоју дијабетичне кардиомиопатије. Детаљно су објашњени анимални модели индуковања дијабетеса, и предности модела који је коришћен у овом истраживању.

Циљеви и хипотезе истраживања јасно су изложени и дефинисани у складу са одобреним приликом пријаве тезе. Кандидат је у свом раду намеравао утврди да ли постоје разлике у кардиодинамским патраметрима након селективне блокаде елемената РААС код здравих и дијабетичних животиња, као и да утврди да ли постоје разлике у патраметрима оксидационог стреса и метаболита азот монооксида након селективне блокаде елемената РААС код здравих и дијабетичних животиња.

Материјал и методологија рада су детаљно и прецизно формулисани и подударају се са одобреним приликом пријаве тезе. Истраживање је дизајнирано као експериментална студија на анималном материјалу *in vitro*. Испитивање је вршено на здравим животињама и на животињама којима је индукован дијабетес и којима је потврђена хипергликемија током 4 недеље. И на здравим и на дијабетичним срцима су испитивани ефекти примене зофеноприла, валсартана, спиронолактона и алискирена.

Резултати истраживања су систематично приказани и добро документовани табелама (укупно 71) и графиконима (укупно 42). Показано је да модулатори РААС остварују различите ефекте на миокарду здравих у односу на миокард пацова са дијабетесом. Такође, сви испитивани модулатори РААС након акутне примене доводе до снижавања HR. Овај ефекат се јавља у обе групе тако да није у вези са хипергликемијом, а испољен је при нормалним и повишеним притисцима. Акутни ефекти модулатора РААС на NO у дијабетесу су значајно измењени у односу на контролну групу и резултате хроничне администрације због патолошког метаболичког миљеа.

У поглављу „Дискусија“ детаљно су објашњени резултати истраживања, тако што је појединачно образложена повезаност сваког од испитиваних модулатора РААС. Добијени резултати упоређени су и са литературним подацима других аутора из ове области, уз истовремено указивање на велику разноликост резултата истраживања повезаних са темом спроведеног истраживања. Коментари резултата су језгровити, а начин приказивања података чини их веома прегледним и разумљивим.

На основу претходно изнетих чињеница, Комисија сматра да завршена докторска дисертација кандидата др Петра Ристића под називом „Утицај селективне блокаде елемената ткивног ренин ангиотензин алдеостерон система на изоловано срце пацова у

хемијски изазваном *Diabetes mellitus*-у”, по обиму и квалитету израде у потпуности одговара пријављеној теми дисертације.

2.5. Научни резултати докторске дисертације

На основу резултата истраживања могу да се изведу закључци да хронична хипергликемија изазива дијастолну дисфункцију изолованог срца пацова при чему је настали поремећај функционалне природе. Није уочен поремећај систолне функције ни срчане фреквенце, а коронарни проток је благо смањен при вишим перфузионим притисцима. Модулација РААС има различите ефекте у зависности од чиниоца овог система који се блокира .

2.6. Примењивост и корисност резултата у теорији и пракси

Добијени резултати истраживања дају оригиналан и веома важан допринос разумевању настајања дијабетичне кардиомиопатије, као и потенцијалним терапијским могућностима модулације РААС и настајуњу овог поремећаја.

2.7. Начин презентирања резултата научној јавности

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

1. **Ristic P**, Srejavic I, Nikolic T, Stojic I, Ristic D, Zivkovic V, Jakovljevic VL. The effects of zofenopril on cardiac function and pro-oxidative parameters in the streptozotocin-induced diabetic rat heart. *Mol Cell Biochem.* 2016; DOI: 10.1007/s11010-016-2890-z.

M23

ЗАКЉУЧАК

Комисија за оцену и одбрану завршене докторске дисертације кандидата др Петра Ристића под називом „Утицај селективне блокаде елемената ткивног ренин ангиотензин алдеостерон система на изоловано срце пацова у хемијски изазваном *Diabetes mellitus-y*” 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 др Петра Ристића, под менторством проф. др Владимира Јаковљевића, представља оригинални научни и практични допринос у лечењу примарне фокалне хиперхидрозе.

Комисија са задовољством предлаже предлаже Наставно-научном већу Факултета Медицинских наука Универзитета у Крагујевцу да докторска дисертација под називом „Утицај селективне блокаде елемената ткивног ренин ангиотензин алдеостерон система на изоловано срце пацова у хемијски изазваном *Diabetes mellitus-y*“, кандидата др Петра Ристића буде позитивно оцењена и одобрена за јавну одбрану.

ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ:

доц. др Владимир Живковић, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Физиологија*, председник;

доц. др Јелена Пантић, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Микробиологија и имунологија*, члан;

проф. др Милица Нинковић, ванредни професор Медицинског факултета ВМА Универзитета одбране у Београду за ужу научну област *Физиологија*, члан;

У Крагујевцу, 26.01.2017. године