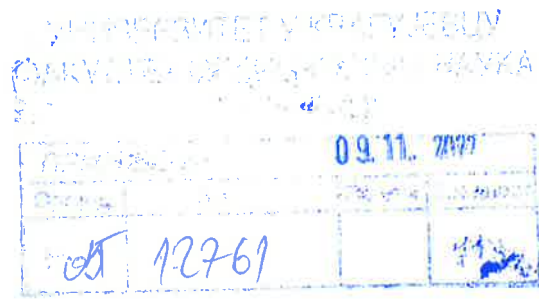


УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА
НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ



1. Одлука Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу

Одлуком Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу, број IV-03-750/26 од 11.10.2022. године именовани су чланови комисије за оцену научне заснованости теме и испуњености услова кандидата Марине Николић и предложених коментора за израду докторске дисертације под називом:

„Улога комбиноване примене антагонисте AT1 рецептора и инхибитора неприлизина у промоцији *browning*-а на експерименталном моделу метаболичког синдрома и *in silico* идентификација сигналних путева“

Чланови испитне комисије су:

1. **др Владимир Живковић**, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Физиологија*, председник;
2. **др Марина Мијајловић**, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Фармацеутска хемија*, члан;
3. **др Драган Ђурић**, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Београду за ужу научну област *Физиологија*, члан.

На основу увида у приложену документацију, Комисија подноси Наставно-научном већу Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу следећи:

2. Извештај комисије о оцени научне заснованости теме докторске дисертације

2.1. Научни приступ проблему предложеног нацрта докторске дисертације

Дуготрајна неравнотежа између уноса и потрошње енергије представља водећи узрок светске пандемије гојазности. С обзиром на чињеницу да се вишак енергије акумулира у облику масног ткива, овај орган је постао централни фокус бројних истраживања. Док бело масно ткиво складишти огромне количине хранљивих материја у липидима, браон масно ткиво чини мање од 1% укупне телесне тежине и има улогу у производњи топлоте разградњом ускладиштених липидних капљица. Недавно је откривен трећи и нови тип масног ткива, назван беж масно ткиво које има карактеристике сличне браон адипоцитима при чему су локализовани у депоима белог масног ткива. Процес превођења белог у беж масно ткиво или стицање карактеристика браон масног ткива у депоима белог масног ткива назива се „*browning*“. Браон масно ткиво поседује адипоците који користе глукозу и слободне масне киселине као гориво што указује да је ова врста масног ткива у негативној корелацији са повећаном телесном тежином, развојем дијабетеса типа 2 и метаболичког синдрома. Примена фармаколошки активних супстанци представља нов приступ за промоцију *browning*-а, а тиме и одржавањем здравијег метаболичког фенотипа код особа са прекомерном телесном тежином. Сакубитрил, као инхибитор неприлизина, спречава разградњу натриуретских пептида повећавајући њихову интрацелуларну концентрацију.

У овом истраживању испитаће се директан утицај комбиноване примене инхибитора неприлизина и АТ-1 рецептора на промоцију *browning*-а код здравих и пацова са метаболичким синдромом изложених собним и ниским температурама. Помоћу *in silico* метода молекулског уклапања идентификоваће се сигнални путеви којима инхибитор неприлизина и антагониста АТ-1 рецептора доводе до превођења белог у беж масно ткиво. Студија ће бити спроведена на 48 пацова (*Wistar Albino* соја, мушког пола, старости 8 недеља, телесне масе 200 ± 20 грама) који би били груписани у здраве и животиње којима је индукован метаболички синдром, а у зависности од третмана ове групе су даље подељене на по четири подгрупе (по 6 животиња у свакој подгрупи). Животиње из експерименталних група биће третиране *per os* суспензијом комбинације антагонисте АТ-1 рецептора (валсартан) и инхибитора неприлизина (сакубитрил) у дози од 68 mg/kg током 4 недеље. Како би се испитао ефекат излагања ниским температурама, животиње ће бити излагане сваког дана током 4 сата температури од $+4^{\circ}\text{C}$. Након жртвовања из узорача плазме и серума ће се одређивати нивои про- и анти-инфламаторних цитокина док ће се три врсте масног ткива користити за даљу хистолошку анализу (ретроперитонеално, епидидимално и ингвинално масно ткиво). Део исечака масног ткива ће се користити за имунохистохемијско одређивање маркера *browning*-а, процента густине и површине адипоцита. За одређивање релативне експресије гена издвајала би се информациона РНК, док би се употребом PCR методе одредили маркери *browning*-а. Очекује се да ће субакутна комбинована примена валсартана и сакубитрила индуковати регрутовање браон адипоцита у бело масно ткиво, смањено ослобађање проинфламаторних цитокина као и повећану експресију маркера *browning*-а у односу на нетретиране животиње. Резултати ове студије могу да укажу на синергистички потенцијал комбиноване примене валсартан/сакубитрила и излагања ниским температурама ка промоцији *browning*-а.

2.2. Процена научног доприноса крајњег исхода рада

Резултати ове студије могли би да укажу на повољне ефекте комбиноване пероралне примене валсартан/сакубитрила на гликемијски статус, телесну тежину, липидни статус и друге биохемијске параметре код пацова са метаболичким синдромом. Поред тога, очекује се разлика у експресији транскрипционих фактора специфичних за промоцију *browning*-а између третираних и нетретираних група као и благотворни ефекат излагања ниским температурама на превођење белог у беж масно ткиво. Примењене *in silico* методе помоћи ће у расветљавању кључних сигналних путева којима валсартан и сакубитрил засебно индукују процес *browning*-а.

2.3. Наслов, циљеви и хипотезе докторске дисертације

Наслов: Улога комбиноване примене антагонисте АТ1 рецептора и инхибитора неприлизина у промоцији *browning*-а на експерименталном моделу метаболичког синдрома и *in silico* идентификација сигналних путева

Циљеви:

1. Испитати утицај субакутне примене валсартан/сакубитрила, самостално или у комбинацији са ефектом хлађења, на морфолошке карактеристике масног ткива код здравих и пацова са метаболичким синдромом.
2. Испитати изоловани ефекат хлађења као и симултану примену валсартан/сакубитрила на експресију маркера *browning*-а у масном ткиву код здравих и пацова са метаболичким синдромом.
3. Испитати ефекат хлађења, самостално или у комбинацији са субакутном применом валсартан/сакубитрила, на количину насталих протеина за гене чија ће се експресија пратити код здравих и пацова са метаболичким синдромом.
4. Проценити густину и површину адипоцита код здравих и пацова са метаболичким синдромом третирани субакутном применом валсартан/сакубитрила, самостално или у комбинацији са ефектом хлађења.
5. *In silico* методама молекулског уклапања идентификовати сигналне путеве којима валсартан/сакубитрил индукују *browning*.

Хипотезе:

1. Субакутна примена валсартан/сакубитрила, самостално или у комбинацији са ефектом хлађења, утиче на морфолошке карактеристике масног ткива код здравих и пацова са метаболичким синдромом.
2. Изоловани ефекат хлађења као и симултана примена валсартан/сакубитрила утиче на експресију маркера *browning*-а у масном ткиву код здравих и пацова са метаболичким синдромом.
3. Истовремена примена валсартан/сакубитрила самостално или са излагањем ниским температурама утиче на количину насталих протеина за гене чија ће се експресија пратити код здравих и пацова са метаболичким синдромом.
4. Субакутна примена валсартан/сакубитрила, самостално или у комбинацији са ефектом хлађења, утиче на густину и површину адипоцита код здравих и пацова са метаболичким синдромом.
5. Истовремена примена валсартан/сакубитрила ће засебним сигналним путевима индуковати промоцију *browning*-а.

2.4. Методе истраживања

2.4.1. Врста студије

Хронична, експериментална студија на материјалу анималног порекла *in vitro* и *in silico* молекулског уклапања.

2.4.2. Популација која се истражује

Експерименти ће се спровести у складу са одредбама Етичког комитета Факултета медицинских наука, Универзитета у Крагујевцу за употребу животиња у експериментима. Истраживање ће се спровести на 48 пацова *Wistar Albino* соја. Животиње би биле мушког пола, старости 8 недеља, телесне масе 200 ± 20 грама, чуване у строго контролисаним условима (циклус светлости:тама 12:12 часова), док ће вода и храна (стандардна или са високим садржајем масти, у зависности од групе) бити доступна у довољној количини да би могле да их узимају према потреби (*ad libitum*).

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.

Животиње ће бити груписане у здраве и животиње којима је индукован метаболички синдром, а у зависности од третмана ове групе ће даље бити подељене на по четири подгрупе (по 6 животиња у свакој подгрупи):

1. Контролна група здравих пацова чуваних на собној температури ($+25^{\circ}\text{C}$) током 4 недеље;
2. Контролна група здравих пацова изложених 4 сата дневно температури $+4^{\circ}\text{C}$ током 4 недеље;
3. Група здравих животиња третираних оралном суспензијом валсартан/сакубитрила током 4 недеље чуваних на собној температури ($+25^{\circ}\text{C}$);
4. Група здравих животиња третираних оралном суспензијом валсартан/сакубитрила током 4 недеље истовремено изложених 4 сата дневно температури $+4^{\circ}\text{C}$;
5. Група пацова са метаболичким синдромом чуваних на собној температури ($+25^{\circ}\text{C}$) током 4 недеље;

6. Група пацова са метаболичким синдромом изложених 4 сата дневно температури +4°C током 4 недеље;
7. Група пацова са метаболичким синдромом третираних оралном суспензијом валсартан/сакубитрила током 4 недеље чуваних на собној температури (25 C);
8. Група животиња са метаболичким синдромом третираних оралном суспензијом валсартан/сакубитрила током 4 недеље истовремено изложених 4 сата дневно температури +4°C.

2.4.3. Узорковање

Индукција метаболичког синдрома

Како бисмо изазвали метаболички синдром пацови би током 4 недеље били храњени храном са високим садржајем масти, а након дванаесточасовног гладовоња биће примењен стрептозотацин у једној интраперитонеалној дози од 25 mg/kg (*Sigma, St. Louis, MO, USA*), растворен у свежем раствору 0,01M цитратног пуфера, pH 4,5. Након три дана овим животињама биће измерена гликемија и крвни притисак. Пацови који имају гликемију наше преко 7 mmol/l биће даље укључени у студију.

Третман експерименталних група

Животиње из експерименталних група које су на третману валсартан/сакубитрилом биће третиране оралном суспензијом ових лекова и то у дози од 68 mg/kg, растворених у 34 mg/ml дестиловане воде. Свака животиња примиће 0,2 ml ове суспензије сваког дана током 4 недеље.

Протокол излагања хладноћи

Животиње из група које ће бити излагане ниским температурама ће се чувати у индивидуалним кавезима са довољним приступом храни (стандардној или обогаћеној високим садржајем масти) и води. Сваког дана током 4 недеље животиње ће се током 4 сата излагати температури од +4°C у специјалним коморама у којима је назначена температура контролисана уз помоћ дигиталног термометра.

Протокол молекулског уклапања

In silico протокол „слепог“ молекулског уклапања валсартан/сакубитрила биће спроведен у рачунарским програмима *AutoDock Vina* и *AutoDock 4.2.6*.

2.4.4. Варијабле које се мере у студији

ОГТ тест и одређивање инсулина

Телесна тежина животиња као и глукоза наше биће праћене једном недељно пре примене валсартан/сакубитрила док ће се ниво инсулина одређивати из серума добијеног након жртвовања животиња. Непосредно пред жртвовање, а након 12-14 сати гладовања животињама ће бити одрађен ОГТТ и то тако што ће се животињама из репне вене одредити ниво глукозе наше а затим им *per os* дати глукоза у дози од 2 g/kg а потом ће се гликемија одређивати из узорака крви из репа пацова након 30, 60 и 120 минута.

Узамање узорака

У тренутку жртвовања сакупљаће се крв ради издвајања узорака плазме и серума док ће се три врсте масног ткива користити за даљу анализу (ингвинално, епидидимално и ретроперитонеално масно ткиво).

Хистологија и имунохистохемија

Изоловани органи биће фиксирани у 4% пуферизованом формалину након чега се уграђују у парафинске калупе. Потом се секу на пресеке дебљине 4 микрона и боје хематоксилином/еозином. Део исечака масног ткива ће се поред хистолошких анализа користити и за имунохистохемијско одређивање маркера *browning*-а (UCP-1, PPAR- γ , PGC1- α), док ће се из појединих узорака масног ткива одређивати и проценат густине и површине адипоцита уз помоћ *ImageJ* софтвера.

Одређивање биохемијских маркера

Параметри оксидационог стреса и ензима антиоксидационе заштите

Процесом центрифугирања из сакупљених узорака крви би се одвојила плазма од лизата еритроцита. У узорцима плазме биће одређивани нивои прооксидационих параметара (индекс липидне пероксидације – мерен као TBARS, нитрити (NO₂), супероксид анјон радикал (O₂⁻) и водоник пероксид (H₂O₂). Из узорака лизата еритроцита одређиваће се активност антиоксидационог система заштите (каталазе (CAT), супероксид дизмутазе (SOD) и редукованог глутатиона (GSH)).

Одређивање липидног статуса и адипокина

Узорци плазме користиће се за одређивање липидног статуса. Из узорака плазме/серума одређиваће се нивои лептина, грелина и адипонектина ELISA методом према упутствима комерцијално доступних китова за узорке пацова.

Одређивање релативне генске експресије

За одређивање релативне експресије гена издвајала би се информациона РНК, а потом би се употребом PCR методе уз коришћење одговарајућих прајмера одредили маркери који указују на промоцију *browning*-а (UCP-1, PGC-1 α , PPAR γ , mTORC1) као и експресија гена одговорних за про- и анти-инфламаторне цитокине (IL-1, IL-6, IL-10, IL-17, TNF- α).

Параметри молекулског уклапања

У *in silico* анализи пратиће се параметри молекулског уклапања на основу којих ће се проценити афинитет везивања валсартан/сакубитрила за изабране циљне молекуле (слободна енергија везивања – *docking score* и нековалентне везујуће интеракције лек-циљни молекул).

2.4.5. Снага студије и величине узорка

Величина укупног узорка израчуната је на основу резултата претходно објављене студије. За прорачун је коришћен Т-тест за везани узорак, двоструко, уз претпоставку алфа грешке од 0,05 и снаге студије 0,8 (бета грешка 0,2) и уз коришћење одговарајућег рачунарског програма. Узимањем у обзир резултате наведене студије, укупан број експерименталних животиња је прорачунат на 48 (8 подгрупа, по 6 животиња у свакој подгрупи).

2.4.6. Статистичка анализа

Статистичка обрада података спровешће се коришћењем софтверског пакета IBM *Statistical Package for the Social Sciences* (IBM SPSS), верзија 22.0 за оперативни систем *Windows*. Процена нормалности расподеле биће извршена применом *Kolmogorov-Smirnov* и *Shapiro-Wilk* тестова као и конструисањем хистограма и нормалног *QQ* графикана. У зависности од природе варијабле и нормалности расподеле података за испитивање постојања разлика међу групама користиће се одговарајући параметарски (*Independent-Samples T test, Paired-Samples T test, One-way/Two-way ANOVA*) или непараметарски (*Mann-Whitney U Test, Wilcoxon signed-rank test, Kruskal-Wallis test*) тестови. За поређење категоријских варијабли биће коришћени Хи-квадрат тест или Фишеров тест тачне вероватноће. За испитивање повезаности међу варијаблима биће коришћени Пирсонов или Спирманов тест корелације. Вредност $p < 0,05$ сматраће се статистички значајном. У *in silico* анализи биће издвојене најниже вредности слободне енергије везивања које указују на настанак најстабилнијег комплекса лек-циљни молекула.

2.5. Значај истраживања за развој науке

Претходним студијама је показано да натриуретски пептиди индукују липолизу у белом масном ткиву, док посебним сигналним путем повећавају експресију специфичних маркера браон масног ткива у белом масном ткиву. Са друге стране, валсартан припада групи фармаколошких агенаса који своје антихипертензивно дејство остварују блокадом АТ-1 рецептора. Иако до сада не постоје студије којима је испитан директан ефекат валсартана на промоцију *browning*-а, претходно спроведена студија показала је да телмисартан спречава акумулацију масти, смањује величину адипоцита и подстиче потрошњу енергије (14). Поред тога показано је да антагонисти АТ-1 рецептора повећавају експресију маркера браон масног ткива у депоима белог масног ткива што је директни показатељ да сартани поседују снажан потенцијал ка промоцији *browning*-а.

2.6. Образложење теме докторске дисертације и оригиналност идеје

Промоција *browning*-а би могла бити терапијски приступ за превенцију гојазности и повезаних метаболичких болести. Бројни су стимулуси који различитим сигналним путевима иницирају синтезу кофактора важних за процес транскрипције гена који промовишу *browning*, при чему се понављајуће излагање ниским температурама издвојило као најснажнији стимулус за активацију браон масног ткива. С обзиром на високу преваленцу гојазности и дијабетеса, а уједно и недовољно ефикасних терапијских смерница које би смањиле учесталост појаве компликација, сматрамо да је од интереса испитати и идентификовати сигналне путеве као и ефекте комбиноване примене валсартан/сакубитрила на промоцију *browning*-а, као и изолованог ефекта излагања ниским температурама на превођење белог у беж масно ткиво.

2.7. Кратка биографија и научно-истраживачки рад кандидата

Марина Николић, асистент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, као студент основних студија прикључује се научно-истраживачком тиму Центра за претклиничка и функционална истраживања Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу на чијем челу се налази проф. др Владимир Јаковљевић. Звање магистра фармације стиче 2019. године. Своју академску каријеру започиње 2020. године у звању сарадника у настави за ужу научну област Физиологија, док је у звање асистента изабрана 2022. године. Докторске академске студије на Факултету медицинских наука Универзитета у Крагујевцу уписује школске 2019/2020 године, модул Експериментална и примењена физиологија са спортском медицином. Као студент друге године докторских академских студија полаже усмени докторски испит са оценом 10. Специјалистичке студије из медицинске биохемије уписује 2020. године. Наставу из физиологије држи на интегрисаним академским студијама фармације и основним струковним студијама Факултета медицинских наука у Крагујевцу. Учесник је бројних конгреса и скупова са интернационалним учешћем. Тренутно је ангажована на више интерних Јуниор Пројеката Факултета медицинских наука. Одлуком Савета Факултета медицинских наука изабрана је за члана менаџерског тима часописа *Serbian Journal of Clinical and Experimental Research*. Марина Николић је аутор и коаутор бројних публикација објављених у престижним међународним научним часописима из области физиологије и патофизиологије кардиоваскуларног система са посебним освртом на оксидациони стрес.

Као први аутор објавила један рад у целини у часопису категорије M21, чиме је испунила услов за пријаву докторске дисертације:

Rankovic M, Krivokapic M, Bradic J, Petkovic A, Zivkovic V, Sretenovic J, Jeremic N, Bolevich S, Kartashova M, Jeremic J, Bolevich S, Jakovljevic V, Tomovic M. New Insight Into the Cardioprotective Effects of *Allium ursinum* L. Extract Against Myocardial Ischemia-Reperfusion Injury. *Front Physiol.* 2021 Jul 30;12:690696. M21

3. Предлог ментора

За коменторе ове докторске дисертације предлаже се проф. др Владимир Јаковљевић, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Физиологија, и проф. др Невена Јеремић, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Фармацеутска хемија. Предложени коментори испуњава све услове за ментора докторских дисертација, у складу са стандардом 9. за акредитацију студијских програма докторских академских студија на високошколским установама.

3.1. Компетентност ментора

Проф. др Владимир Јаковљевић

1. Rudic J, **Jakovljevic V**, Jovic N, Nikolic M, Sretenovic J, Mitrovic S, Bolevich S, Bolevich S, Mitrovic M, Raicevic S, Andric K, Dimkic Milenkovic A, Rakic D, Joksimovic Jovic J. Antioxidative Effects of Standardized Aronia melanocarpa Extract on Reproductive and Metabolic Disturbances in a Rat Model of Polycystic Ovary Syndrome. *Antioxidants (Basel)*. 2022;11(6):1099.
2. Grabež M, Škrbić R, Stojiljković MP, Vučić V, Rudić Grujić V, **Jakovljević V**, Djuric DM, Suručić R, Šavikin K, Bigović D, Vasiljević N. A prospective, randomized, double-blind,

placebo-controlled trial of polyphenols on the outcomes of inflammatory factors and oxidative stress in patients with type 2 diabetes mellitus. *Rev Cardiovasc Med.* 2022;23(2):57.

3. Joksimovic Jovic J, Sretenovic J, Jovic N, Rudic J, Zivkovic V, Srejovic I, Mihajlovic K, Dragic N, Andjic M, Milinkovic M, Milosavljevic Z, **Jakovljevic V.** Cardiovascular Properties of the Androgen-Induced PCOS Model in Rats: The Role of Oxidative Stress. *Oxid Med Cell Longev.* 2021;2021:8862878.
4. Nikolic M, Zivkovic V, Jovic JJ, Sretenovic J, Davidovic G, Simovic S, Djokovic D, Muric N, Bolevich S, **Jakovljevic V.** SGLT2 inhibitors: a focus on cardiac benefits and potential mechanisms. *Heart Fail Rev.* 2022;27(3):935-949.
5. Bradic J, Milosavljevic I, Bolevich S, Litvitskiy PF, Jeremic N, Bolevich S, Zivkovic V, Srejovic I, Jeremic J, Jovicic N, Mitrovic S, **Jakovljevic V.** Dipeptidyl peptidase 4 inhibitors attenuate cardiac ischaemia-reperfusion injury in rats with diabetes mellitus type 2. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2021 Apr;48(4):575-584.

Проф. др Невена Јерemiћ

1. Veselinović A, Petrović S, Žikić V, Subotić M, **Jakovljević V**, Jeremić N, Vučić V. Neuroinflammation in Autism and Supplementation Based on Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids: A Narrative Review. *Medicina (Kaunas)*. 2021;57(9):893.
2. Stanisic D, **Jeremic N**, Majumder S, Pushpakumar S, George A, Singh M, Tyagi SC. High Fat Diet Dysbiotic Mechanism of Decreased Gingival Blood Flow. *Front Physiol*. 2021;12:625780.
3. Rankovic M, **Jeremic N**, Srejavic I, Radonjic K, Stojanovic A, Glisic M, Bolevich S, Bolevich S, Jakovljevic V. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors as new tools for cardioprotection. *Heart Fail Rev*. 2021;26(2):437-450.
4. Jeremic JN, Jakovljevic VL, Zivkovic VI, Srejavic IM, Bradic JV, Milosavljevic IM, Mitrovic SL, Jovicic NU, Bolevich SB, Svistunov AA, Tyagi SC, **Jeremic NS**. Garlic Derived Diallyl Trisulfide in Experimental Metabolic Syndrome: Metabolic Effects and Cardioprotective Role. *Int J Mol Sci*. 2020;21(23):9100.
5. Milic P, Jeremic J, Zivkovic V, Srejavic I, Jeremic N, Bradic J, Nikolic Turnic T, Milosavljevic I, Bolevich S, Bolevich S, Labudovic Borovic M, Arsic A, Mitrovic M, **Jakovljevic V**, Vucic V. Effects of different dietary regimes alone or in combination with standardized Aronia melanocarpa extract supplementation on lipid and fatty acids profiles in rats. *Mol Cell Biochem*. 2019;461(1-2):141-150.

4. Научна област дисертације

Медицина. Уже научне области: Физиологија и Фармацеутска хемија.

Предмет истраживања се односи на испитивање комбиноване примене антагонисте АТ1 рецептора и инхибитора неприлизина у промоцији *browning*-а на експерименталном моделу метаболичког синдрома. Предлог докторске дисертације обухвата обе наведене уже научне области. Предмет истраживања, циљ, постављене хипотезе и методолошки приступ истраживању међусобно су усклађени, а предложени ментор има научне компетенције подударне са предметом истраживања.

5. Научна област чланова комисије

1. др **Владимир Живковић**, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Физиологија*, председник;
2. др **Марина Мијајловић**, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Фармацеутска хемија*, члан;
3. др **Драган Ђурић**, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Београду за ужу научну област *Физиологија*, члан.

Сви предложени чланови Комисије за оцену научне заснованости теме докторске дисертације кандидата Марине Николић имају стручне и научне компетенције подударне са предметом истраживања.

Закључак и предлог комисије

На основу увида у резултате досадашњег научно-истраживачког рада Марине Николић, комисија закључује да кандидат испуњава услове да приступи изради докторске дисертације. Предложена тема је научно оправдана, дизајн истраживања је прецизно постављен и дефинисан, методологија је јасна.

Комисија предлаже Научно-наставном већу Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу да прихвати пријаву теме докторске дисертације кандидата Марине Николић под називом: „Улога комбиноване примене антагонисте АТ1 рецептора и инхибитора неприлизина у промоцији *browning*-а на експерименталном моделу метаболичког синдрома и *in silico* идентификација сигналних путева“ и одобри њену израду.

ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ

1. **др Владимир Живковић**, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Физиологија*, председник

2. **др Марина Мијајловић**, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Фармацеутска хемија*, члан

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

У Крагујевцу, 24.10.2022. године