

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА
НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА

Број	18.03.2021
Служба	
05	3007

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 10.03.2021. године, одлуком број IV-03-175/22 формирана је Комисија за оцену и одбрану завршене докторске дисертације под називом „Утицај протеинске дијете са или без омега-3 масних киселина на развој неалкохолне масне дегенерације јетре пацова индуковане оланзапином” кандидата Мирослава Митровића, у следећем саставу:

1. Проф. др Владимир Јањић, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Психијатрија*, председник;
2. Проф. др Драган Миловановић, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Фармакологија и токсикологија*, члан;
3. НС Весна Вучић, научни саветник Института за медицинска истраживања Универзитета у Београду за ужу научну област *Физиологија и биохемија*, члан.

Комисија је прегледала и проучила докторску дисертацију Мирослава Митровића 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 Мирослава Митровића под називом „Утицај протеинске дијете са или без омега-3 масних киселина на развој неалкохолне масне дегенерације јетре пацова индуковане оланзапином”, 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 утицајем хроничне примене оланзапина на настанак неалкохолне масне болести јетре пацова који су на хроничној протеинској исхрани са или без омега-3 масних киселина.

Антиспихотици чине групу лекова који су намењени лечењу психоза и психотичких стања, маничних фаза биполарног поремећаја, неких форми депресивних поремећаја, као и у одређених форми поремећаја понашања. Психозе су душевне болести углавном непознате етиологије, са специфичним психопатолошким садржајем у којем доминира неколико група симптома, а болесник делимично или потпуно губи контакт са реалношћу. Лек оланзапин је драматично повећао своје учешће у промету на тржишту Србије. Он чини 14 % од укупне количине коришћених антипсихотика на годишњем нивоу. Оланзапин је снажан антипсихотички лек захваљујући комбинацији различитих утицаја на рецепторне системе. У групи нежељених дејстава овог лека, а на основу података из званичног сажетка лека, појава истих које се карактеришу као веома честа ($\geq 1/10$), посебно се издвајају повећање телесне масе, сомноленца, ортостатска хипотензија и повишени нивои пролактина у плазми.

Антипсихотици имају високи потенцијал развоја ризика за настанак кардиоваскуларних болести. Кардиометаболичке компликације примене оланзапина и клозапина су познате и описане и крећу се од почетног повећања осећаја глади, преко раста телесне тежине, пораста инсулинске резистенције и нагомилавања масти у органима и телу оболелог. Неалкохолна болест масне јетре (*Non Alcoholic Fatty Liver Disease - NAFLD*) је велики здравствени проблем који се манифестује тихо и коме се очигледно не придаје довољна пажња, иако ова болест погађа 20% -30% одрасле популације у развијеном свету. Омега-3 и омега-6 масне киселине играју важну улогу у очувању

здрављу и превенцији настанка болести код човека. Сматрају се есенцијалним, јер се не могу синтетисати у организму, па се из тог разлога морају уносити путем исхране.

Истраживање је дизајнирано као експериментална студија чији је циљ био испитати утицај временски дефинисане примене оланзапина на настанак и развој неалкохолне масне болести јетре пацова, током примене дијете богате протеинима сурутке као и испитати и утицај примене дијете богате протеинима сурутке са или без додавањем у исхрани омега-3 масних киселина, као и настанак морфометријских и патохистолошких промена јетре, као и објаснити потенцијалне механизме настанка тих промена.

На основу добијених резултата истраживања закључује се да примена оланзапина доводи до развоја патохистолошких промена на ткиву јетре које указују на појаву неалкохолне масне болести јетре, док протеини сурутке са омега-3 масним киселинама и оланзапином, узрокују највеће повећање слободних радикала и да се очигледно ради о лошем заједничком утицају или негативној конкуренцији.

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: „*Olanzapine*“, „*High-protein diet*“, „*Omega-3 fatty acids*“, „*Oxidative stress*“ и „*fatty acids*“ нису пронађене студије сличног дизајна и методолошког приступа. Сходно наведеном, Комисија констатује да докторска дисертација кандидата Мирослава Митровића под називом „Утицај протеинске дијете са или без омега-3 масних киселина на развој неалкохолне масне дегенерације јетре пацова индуковане оланзапином“ представља резултат оригиналног научног рада.

2.3. Преглед остварених резултата рада кандидата у одређеној научној области

А. Лични подаци

Мр сци др Мирослав Митровић, рођен је 23.12.1967 године у Крагујевцу. Основну школу „Ђура Јакшић“ и Средњу медицинску школу „Сестре Нинковић“ завршио је у Крагујевцу са одличним успехом. Медицински факултет у Крагујевцу је уписао 1988 године, а завршио у року, маја 1994 године. Током студија био је студент демонстратор на предмету

Клиничка фармакологија са токсикологијом, у трајању од 4 семестра и активно је учествовао у раду и развоју катедре за фармакологију током деведестих година.

На Медицинском факулету у Београду, уписао је специјалистичке студије из предмета Клиничке фармакологије са токсикологијом 1996. године, које је завршио јануара 2000. године и тиме стекао звање специјалисте клиничке фармакологије са токсикологијом. Након положених усмених испита на магистарским студијама током 1996. године, одобрена му је тема: „Фармаколошка анализа контрактилног дејства бензилпеницилина на фундус желуца пацова“. За ментора је одређен проф др Слободан Јанковић. Магистарску тезу је одбранио марта 2006. године.

Од 1994. године, запошљен је у фармацеутској кући „Хемофарм АД“ – Вршац, где је обављао различите послове, почев од позиције стручног сарадника, преко послова регионалног руководиоца пословног центра „Хемофарм“ у Крагујевцу, па до послова руководиоца службе маркетинга „Хемофарм АД“. Од 2016 године па до данас обавља послове менаџера за пословни развој компаније „Фармас“ Србија, а од 2018. године па до данас обавља послове менаџера развоја портфолија у компанији Фарманова ДОО Србија.

У периоду од 1998. до 1999. године био је члан управног одбора Медицинског факултета у Крагујевцу. Члан је уредништва стручног часописа „ПОНС“. Члан је управног одбора удружења „НІSPA“ Београд. Говори и пише на руском и енглеском језику и познаје словеначки и бугарски језик.

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 „High-protein diet and omega-3 fatty acids improve redox status in olanzapine-treated rats“ у коме је кандидат први аутор представљен је део резултата саме докторске дисертације. Циљ ове студије је био да се испита утицај исхране обogaћене протеинима сурутке и омега-3 масним киселинама на параметре оксидационог стреса пацова третираних оланзапином. Суплементација протеинима сурутке или омега-3 масним киселинама је знатно редуковала оксидациони стрес индукован оланзапином, али комбинована примена протеина сурутке или омега-3 масних киселина је имала мањи

протективни ефекат. Резултати овог истраживања су публиковани у часопису категорије **M23** (Mol Cell Biochem. 2020;468(1-2):143-152)

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

1. **Mitrovic M**, Nikolic Turnic T, Zivkovic V, Pavic Z, Vranic A, Srejavic I, Sretenovic J, Bolevich S, Jakovljevic VL. High-protein diet and omega-3 fatty acids improve redox status in olanzapine-treated rats. Mol Cell Biochem. 2020;468(1-2):143-152. **M23**
2. Jakovljevic V, Milic P, Bradic J, Jeremic J, Zivkovic V, Srejavic I, Nikolic Turnic T, Milosavljevic I, Jeremic N, Bolevich S, Labudovic Borovic M, **Mitrovic M**, Vucic V. Standardized Aronia melanocarpa Extract as Novel Supplement against Metabolic Syndrome: A Rat Model. Int J Mol Sci. 2018;20(1):6. **M21**
3. **Mitrovic M**, Nikolic T, Turnic M, Djuric D. Olanzapine - focus on the cardiometabolic side effects. Ser J Exp Clin Res. 2017; doi: 10.1515/SJECR-2017-0054. **M51**

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. Докторска дисертација кандидата Мирослава Митровића садржи следећа поглавља: Увод, Циљеви и хипотезе, Материјал и методе, Резултати, Дискусија, Закључци и Литература. Написана је на 203 стране и има 25 графикона, 44 табеле и 12 слика. Поглавље Литература садржи 406 цитираних библиографских јединица из иностраних и домаћих стручних публикација.

У уводном делу и теоретском разматрању, кандидат је на јасан и прецизан начин и цитирајући релевантну литературу изложио актуелна сазнања о учесталости примене, механизму деловања и нежељеним дејствима антипсихотичних лекова и оланзапина. Такође, кандидат је описао и кардиометаболичке компликације примене антипсихотика, утицају антипсихотика и оланзапина на оксидациони стрес, као и ефектима суплементације протеинима сурутке и омега-3 масним киселинама током примене антипсихотичних лекова.

Циљеви и хипотезе истраживања јасно су изложени и дефинисани у складу са одобреним приликом пријаве тезе. Кандидат је у свом раду намеравао да испита утицај временски дефинисане примене оланзапина на настанак и развој неалкохолне масне болести јетре пацова, током примене дијете богате протеинима сурутке као и испитати и утицај примене дијете богате протеинима сурутке са или без додавањем у исхрани омега-3 масних киселина, као и настанак морфометријских и патохистолошких промена јетре, као и објаснити потенцијалне механизме настанка тих промена.

Материјал и методологија рада су прецизно формулисани и подударају се са одобреним приликом пријаве тезе. Истраживање је дизајнирано као експериментална студија на пацовима *Wistar albino* соја. Истраживање је спроведено на 96 експерименталних животиња, *Wistar albino* пацовима albino соја, мушког пола, старости 8 недеља, просечне телесне масе око 200 ± 20 грама. Експерименталне животиње су биле чуване у строго контролисаним условима (температура 25°C , циклус светлости:тама 12:12 часова) и према прописима Етичке комисије за заштиту добробити огледних животиња Факултета медицинских наука у Крагујевцу. Студија је спроведена у Лабораторији за кардиоваскуларну физиологију Факултета медицинских наука у Крагујевцу, при чему су се поштовале све препоруке Европске Уније према *EU Directive for welfare of laboratory animals (86/609/EEC)*, као и принципи добре лабораторијске праксе. У циљу испитивања утицаја хроничне протеинске исхране на морфометрију, патохистологију и функцију јетре пацова под дејством антипсихотика, животиње су третиране протеинским дијеталним режимом у трајању од 6 недеља са или без примене омега-3-масних киселина и оланзапина сходно релевантним подацима претходно публикованих студија на анималним моделима

Резултати истраживања су систематично приказани сликама (укупно 3), табелама (укупно 33) и графиконима (укупно 24). Резултати истраживања су показали да примена оланзапина доводи до развоја патохистолошких промена на ткиву јетре које указују на појаву неалкохолне масне болести јетре, док протеини сурутке са омега-3 масним киселинама и оланзапином узрокују највеће повећање слободних радикала и да се очигледно ради о лошем заједничком утицају или негативној конкуренцији.

У поглављу „Дискусија“ детаљно су објашњени резултати истраживања, тако што су образложена анализа утицаја временски дефинисане примене оланзапина на настанак и

развој неалкохолне масне болести јетре пацова, као и утицај оланзапина самостално или у комбинацији са протеинима сурутке, самостално или у комбинацији са омега масним киселинама на вредности телесне тежине, утицај протеина сурутке на вредности биохемијских параметара, утицај различитих третмана на промену вредности редокс маркера у плазми пацова и патохистолошка анализа ткива јетре пацова.

На основу претходно изнетих чињеница, Комисија сматра да завршена докторска дисертација кандидата Мирослава Митровића под називом „Утицај протеинске дијете са или без омега-3 масних киселина на развој неалкохолне масне дегенерације јетре пацова индуковане оланзапином”, по обиму и квалитету израде у потпуности одговара пријављеној теми дисертације.

2.5. Научни резултати докторске дисертације

Научни резултати истраживања су формулисани у закључцима докторске дисертације:

1. Лек оланзапин, примењен у дози од 7,5 mg/kg/тт интраперитонеално, током 6 недеља примене, доводи до развоја патохистолошких промена на ткиву јетре које указују на појаву неалкохолне масне болести јетре и манифестног неалкохолног стеатохепатитиса.
2. Пратећи налази који се уобичајено налазе заједно са манифестним патохистолошким променама и растом ензима јетре услед примене оланзапина, потврђени су и уобичајеним, мада не и специфичним налазима, као што су: раст телесне тежине, промене вредности гликемије, хиперхолестеролемије и које су видљиве у расту укупних вредности у свим контролним групама које су биле фармаколошки третиране.
3. Ефекат настанка утицаја оланзапина на развој манифестне неалкохолне болести јетре и стеатохепатитиса се објашњава директним деловањем оланзапина као мултипотентног рецепторног лека на рецепторна места у мозгу који имају утицај на контролу ситости и појачаном потребом за узимањем хране и посредним доминантнијим деловањем услед развоја манифестне стеатозе, видљиве патохистолошким анализама, чија последица је и раст ензима јетре у патолошким границама.

2.7. Начин презентирања резултата научној јавности

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

1. **Mitrovic M**, Nikolic Turnic T, Zivkovic V, Pavic Z, Vranic A, Srejovic I, Sretenovic J, Bolevich S, Jakovljevic VL. High-protein diet and omega-3 fatty acids improve redox status in olanzapine-treated rats. *Mol Cell Biochem.* 2020;468(1-2):143-152. **M23**

ЗАКЉУЧАК

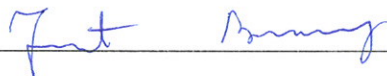
Комисија за оцену и одбрану завршене докторске дисертације кандидата Мирослава Митровића под називом „Утицај протеинске дијете са или без омега-3 масних киселина на развој неалкохолне масне дегенерације јетре пацова индуковане оланзапином” сматра да је истраживање у оквиру тезе базирано на актуелним сазнањима и валидној методологији и да је адекватно постављено и спроведено.

Комисија сматра да докторска дисертација кандидата Мирослава Митровића, под менторством проф. др Владимира Јаковљевића, представља оригинални научни и практични допринос у испитивању могућности примене протеина сурутке и омега-3 масних киселина у кориговању кардиометаболичких последица примене оланзапина.

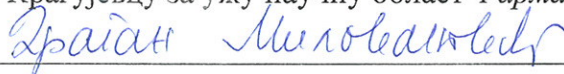
Комисија са задовољством предлаже Наставно-научном већу Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу да докторска дисертација под називом „Утицај протеинске дијете са или без омега-3 масних киселина на развој неалкохолне масне дегенерације јетре пацова индуковане оланзапином“, кандидата Мирослава Митровића буде позитивно оцењена и одобрена за јавну одбрану.

ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ:

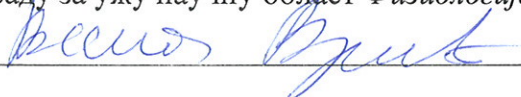
Проф. др Владимир Јањић, ванредни професор Факултета медицинских наука
Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Психијатрија*, председник



Проф. др Драган Миловановић, редовни професор Факултета медицинских наука
Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Фармакологија и токсикологија*, члан



НС Весна Вучић, научни саветник Института за медицинска истраживања Универзитета у
Београду за ужу научну област *Физиологија и биохемија*, члан



У Крагујевцу, 14.03.2021. године