Одлуком Наставно-научног вијећа Медицинског факултета, Универзитета у Источном Сарајеву, број 01-3-123 од 09.03.2018. год, именована је Комисија за оцјену и одбрану урађене докторске дисертације кандидата в. асист. Драгане Дракул под насловом "Значај калијумских канала и антиоксидативног система у механизму дејства пинацидила и магнезијум сулфата на изолованим хуманим умбиликалним крвним судовима".

( у даљем тексту: Комисија)[[1]](#footnote-1) у сљедећем саставу:

1. Проф. др Свјетлана Стоисављевић Шатара, ужа научна област Фармакологија и фармација, редовни професор, Медицински факултет у Бањалуци, предсједник Комисије;
2. Др сци Душко Благојевић, ужа научна област Физиологија, научни савјетник, Институт за биолошка истраживања Синиша Станковић „ИБИСС“, Београд, члан Комисије;
3. Доц др Лана Нежић, ужа научна област Фармакологија и фармација, доцент, Медицински факултет у Бањалуци, члан Комисије.

Kомисија је прегледала и оцијенила докторску дисертацију и о томе подноси Наставно-научном вијећу Медицинског факултета, Универзитета у Источном Сарајеву сљедећи

**И З В Ј Е Ш Т А Ј**

**о оцјени урађене докторске дисертације**

|  |
| --- |
| 1. Значај и допринос докторске дисертације са становишта актуелног стања у одређеној научној области |
| Истраживања обављена у урађеној докторској дисертацији обрађују актуелну проблематику која је са научног аспекта савремена и недовољно истражена, а са клиничког аспекта познавање ефеката лијекова који се примјењују током гравидитета и порођаја на умбиликалну циркулацију омогућава избор оптималне терапије за мајку и плод.  Одржавање умбиликалне циркулације током гравидитета је неопходно за правилан раст и развој фетуса. Смањен проток кроз умбиликалне крвне судове је увијек узрочно/посљедично повезан са смањеном перфузијом плаценте, а то заједно доводи до успореног раста фетуса. Интраутерина ретардација раста фетуса има осим блиских и удаљене нежељене ефекте, тј. даје и дугорочне, углавном кардиоваскуларне компликације.  Тонус свих крвних судова, па тако и умбиликалних, у великој мјери одређују К+ канали, као и β-рецептори. Осим ендогених супстанци на К+-канале и β-рецепторе могу да дјелују и егзогено примјењене супстанце, прије свега лијекови. Ова чињеница је од значаја за живот плода јер мајке током трудноће могу да узимају различите лијекове ради лијечења своје хипертензије/еклампсије или токолитике за супримирање контракција утеруса. Умбиликални крвни судови су специфични по томе што су веома слабо инервисани, тако да њихов тонус доминантно одређују циркулишуће вазоактивне ендогене и егзогене супстанце (ендотелин, тромбоксан, серотонин, PGF2α, вазопресин, NO, аденозин, PGI2,јони Ca2+, K+, Mg2+,примјењени лијекови). Умбиликални крвни судови не реагују ни на један примјењени лијек исто као крвни судови мајке, а ова чињеница се често занемарује, углавном због недостатка података о ефектима лијекова на умбиликалну и феталну циркулацију.  Током трудноће и порођаја се дешавају бројне оксидативне промјене у организму мајке и плода чија природа још увијек није разјашњена. Ограничен је број студија које су се до сада бавиле овом проблематиком, а већина их је имала за циљ утврђивање активности ензима антиоксидативног система (АОС) у крви мајке, односно неонатуса узетој из умбиликалне артерије и/или непосредно након порођаја. Ово је прво истраживање активности ензима АОС у ткиву умбиликалних крвних судова. Разјашњавање оксидативних промјена у трудноћи и порођају омогућава објашњавање механизма развоја обољења у трудноћи, као и идентификацију терапијских циљева за обоњења карактеристична за период гестације као што су хипертензија, прееклампсија/еклампсија и претјерана активност миометријума. |
| 1. Оцјену да је урађена докторска дисертација резултат оригиналног научног рада кандидата у одговарајућој научној области |
| Урађена докторска дисертација представља оригинално научно дјело. По први пут су испитивани ефекти пинацидила на тонус изолованих умбиликалних крвних судова. По први пут је одређена активност ензима АОС у ткиву хумане умбиликалне артерије и вене, као и промјене у активности ензима под утицајем инкубације препарата на 37°С у аерисаном Крепсовом раствору, али и под утицајем дјеловања растућих концентрација пинацидила, магнезијум сулфата и хексопреналина. Кандидаткиња је самостално упоредила добијене резултате и тиме по први указала на везу између утицаја отварача калијумових канала, магнезијум-сулфата и β-агониста на тонус умбиликалних крвних судова и промјене редокс равнотеже у глатким мишићним ћелијама умбиликалне артерије и вене. |
| 1. Преглед остварених резултата рада кандидата у одређеној научној области |
| Кандидаткиња је током спроведеног истраживања добила значајне резултате, од којих је највећи број оригиналних.  Пинацидил и магнезијум-сулфат концентрацијски зависно релаксирају серотонином преконтраховану хуману умбиликалну артерију и вену, али је ефекат на вене јачи него на артерије. Релаксантни ефекат магнезијум сулфата на ХУА и ХУВ је исти. Хексопреналин у примјењеном распону концентрација не доводи до релаксације серотонином преконтраховане умбиликалне артерије и вене.  Глибенкламид антагонизује релаксантни ефекат пинацидила на серотонином изазвани тонус ХУА и ХУВ. Глибенкламид има већи потенцијал да антагонизује дејство пинацидила на ХУВ, него на ХУА. У механизам дејства пинацидила на серотонином изазван тонус ХУА и ХУВ није укључена модулација BKCa, KV и Kir канала.  У механизму релаксантног дејства магнезијум-сулфата на ХУА учествује модулација KATP и Kir канала, док је у дјеловање магнезијум-сулфата на ХУВ укључено отварање KATP канала. Магнезијум сулфат нема утицај на BKCa канале на ХУА и ХУВ, док је у његов механизам дејства на оба крвна суда укључена модулација KV канала.  Претретман ХУА и ХУВ са Л-аргинином (прекурсором у синтези азот-моноксида) и L-NAME (блокатором NO-синтазе) није имао утицај на релаксантни ефекат пинацидила. Претретман са метиленским-плавим (блокатором гванилатне-циклазе) је антагонизовао ефекат пинацидила на ХУА, али не и на ХУВ. Ефекат пинацидила на активацију гванилатне-циклазе код ХУА се одвија независно од NO-а.  Претретман са L-NAME је потенцирао ефекат високих концентрација ХУА и ХУВ, али је тај ефекат на ивици статистичке значајности. Претретман са Л-аргинином је на ефекат магнезијум-сулфата на ХУА је смањивао ефекат нижих концентрација, а потенцирао ефекат највише примјењене концентрације магнезијум-сулфата. Примјењен на исти начин и у истој концентрацији на ХУА, Л-аргинин је антагонизовао ефекат MgSO4. Претретман ХУА и ХУВ са метиленским-плавим није мијењао релаксантни ефекат MgSO4 на серотонином изазван тонус. У механизу релаксантног дејства магнезијум-сулфата на ХУА и ХУВ не учествује активација гванилатне-циклазе.  Базални метаболички процеси у ХУА и ХУВ нису идентични и да се током инкубације препарата антиоксидативни систем понаша другачије у односу на тип крвног суда. Инкубација од 2 сата и третман пинацидилом су успоставили односе у којима је активност CAT и GPx виша у артеријама него у венама, док је активност укупне SOD виша у венама него у артеријама. Ово указује на потенцијално већу производњу водоник пероксида у венама, као и њихову метаболичку толеранцију.  Пинацидил метаболичким процесима смањује ниво GPx у ћелији, механизмом који је независан од активности калијумских канала, уклјучујући и KATP. Ови процеси су вјероватно у вези са метаболизмом глутатиона, будући да смо утврдили да пинацидил мијења активност GR, али другачије код вена него код артерија. Код вена, третман са пинацидилом и пад контрактилне активности је праћен смањењем активности GR.  Након третмана са MgSO4 долази до пораста концентрације пероксида код ХУВ. Посебно је значајно да активност CuZnSOD расте после претретмана са 4AP и потом растућим концентрацијам MgSO4, што указује на повећано присуство супероксида у цитоплазми и његово метаболисање до H2O2 када су блокирани волтажно зависни К+ канали. Будући да претретман са 4AP доводи до антагонизовања релаксантног ефекта MgSO4 наХУВ, постулирана је спрега рецепторног и метаболичког утицај који магнезијум-сулфат има и који се преклапа у тој тачки. Реверзија релаксације посредоване магнезијумом на KV сигналном путу је праћена и повећањем водоник пероксида, као и супресијом глутатион зависног антиоксидативног пута.  Хексопреналин не доводи до релаксације умбиликалних крвних судова, али јасно утиче на редокс равнотежу у ћелијама. Присуство хексопреналина инхибира путеве стварања водоник-пероксида или инхибира активност GPx. |
| 1. Оцјену о испуњености обима и квалитета у односу на пријављену тему (по поглављима)[[2]](#footnote-2) |
| Кандидаткиња је у потпуности испоштовала план и програм рада на дисертацији.  **Увод**  Кандидаткиња нас је кроз Увод упознала са антомским и физиолошким карактеристикама умбиликалне циркулације, указала на клиничке импликације ослабљеног протока кроз умбиликалне крвне судове. Потом је дала преглед досадашњих сазнања о утицају К+ канала, β рецептора и магнезијум-сулфата на тонус умбиликалних крвних судова. Кандидаткиња је дала јасан увод у механизме настајања, као и неутрализације слободних радикала у хуманим ћелијама. Објашњени су механизми дјеловања и финкција основних ензима антиоксидативног система.  **Циљеви**  Циљеви истраживања су јасно постављени и усаглашени са хипотезом.  **Материјал и метод истраживања**  Кандидаткиња је јасно указала на материјал и научни метод истраживања у свом раду, као и статистичке методе за обраду података.  **Резултати**  Резултати су јасно приказани у виду оригиналних експерименталних записа и графикона, правилно су анализирани статистичким методама обраде података, и адекватно и јасно су интерпретирани.  **Дискусија**  Резултати истраживања су поређени са истраживањима у свијету и код нас.  **Закључци**  У овом поглављу кандидаткиња је указала на најважније налазе истраживања и навела 14 најважнијих научних закључака из ове докторске дисертације.  **Литература**  Најновије референце, од укупно 145 из ове области су унијете у рад и представљају богату основу за анализу података и разумијевање механизма дјеловања пинацидила, магнезијум-сулфата и хексопреналина на тонус умбиликалних крвних судова, као и повезаности њихових релаксантних ефеката са промјенама редокс равнотеже у ткиву умбиликалних крвних судова. Докторска дисертација је и по обиму и по квалитету у потпуности испунила циљеве и задатке постављене у пријави дисертације. |
| 1. Научне резултате докторске дисертације |
| Ова дисертација се темељи на досадашњим сазнањима о утицају отварача калијумових канала, β-агониста и магнезијум-сулфата на тонус умбиликалних крвних судова. Примјеном исправне научне методологије кандидаткиња је својим радом обезбједила значајне научне резултате који разјашњавају учешће подтипова К+ канала и система азот моноксида у механизму дјеловања испитиваних супстанци на умбиликалним крвним судовима. Резултати ових истраживања представљају оригиналан допринос науци и струци и отварају путеве, како за нова истраживања тако и за апликацију добијених резултата на клиничку примјену пинацидила и магнезијум-сулфата код поремећеја фетоплацентарне циркулације. Ово истраживање представља изазов и другим истраживачима да понове оваква истраживања и потврде или оповргну ове налазе. |
| 1. Примјењивост и корисност резултата у теорији и пракси[[3]](#footnote-3) |
| Предложена студија је обрадила једну од актуелних тема у области фармакологије. Актуелност самог истраживања проистиче из чињенице да недовољно познавање како лијекови који се данас прописују трудницама или потенцијално могу да уђу у употребу као токолитици утичу на фетоплацентарни проток, утичу на лошији исход по мајку и плод. Праћењем утицаја пинацидила, као потенцијалног токолитика, и магнезијум-сулфата и хексопреналина као стандарде у терапији прееклампсије и претјеране контрактилности утеруса, на тонус и антиоксидативни ензимски статус умбиликалних крвних судова стекли су се услови за доношење стратегије за терапију ослабљеног фетоплацентарног протока са или без удружене хиперреактивности миометријума. |
| 1. Начин презентирања резултата научној јавности[[4]](#footnote-4) |
| Мр Драгана Дракул припрема највећи дио резултата своје докторске дисертације за објављивање у међународним часописима. Осим тога, радови ће бити приказани на конгресима и стручним скуповима из области фармакологије и молекуларне биологије. |
| 1. ЗАКЉУЧАК И ПРЕДЛОГ[[5]](#footnote-5) |
| На основу детаљне анализе завршене докторске дисертације мр Драгане Дракул под називом "**Значај калијумских канала и антиоксидативног система у механизму дејства пинацидила и магнезијум сулфата на изолованим хуманим умбиликалним крвним судовима**", Комисија је једногласно закључила да је кандидат изабрао актуелну и оригиналну тему истраживања коју је спровео поштујући све принципе научног рада и користећи савремене методе испитивања и анализе резултата. Добијени резултати представљају допринос савременој фармакологији и редокс биологије, посебно у области јонских канала и њихове интеракције са редокс ћелијским статусом. Налази добијени у овом истраживању омогућавају да се боље сагледају и креирају превентивне и терапијске мјере за спречавање и побољшавање ослабљеног фетоплацентарног протока.  На основу наведеног, Комисија са задовољством предлаже Научно-наставном вијећу Медицинског факултета у Фочи, Универзитета у Источном Сарајеву, да прихвати извјештај о урађеној докторској дисертацији мр Драгане Дракул и одобри њену јавну одбрану. |

Мјесто: ФОЧА

Датум: 04.04.2018.

|  |
| --- |
| Комисија: |
| |  | | --- | | 1. **Свјетлана Стоисављевић Шатара,** у звању редовни професор, НО Медицинске и здравствене науке, УНО Фармакологија и фармација, Универзитет у Бањалуци, Медицински факултет у Бањалуци, предсједник Комисије;  \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ | | 2. **Душко Благојевић**, у звању научни савјетник (НО Медицинске и здравствене науке, УНО Физиологија, Универзитет у Београду, Институт за биолошка истраживања Синиша Станковић „ИБИСС“ у Београду, члан Комисије;  \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ | | 3. **Лана Нежић**, у звању доцент, НО Медицинске и здравствене науке, УНО Фармакологија и фармација, Универзитет у Бањалуци, Медицински факултет у Бањалуци , члан Комисије;  \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ | |
|  |
|  |
|  |

Издвојено мишљење[[6]](#footnote-6):

|  |
| --- |
| 1. \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_, у звању \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ (НО \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_, УНО \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_, Универзитет \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_, Факултет\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ у \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_, члан Комисије;  \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ |

1. [↑](#footnote-ref-1)
2. Испуњеност обима и квалитета у односу на пријављену тему, нарочио, треба да садржи: аналитички и системски прилаз у оцјењивању истраживачког постављеног предмета, циља и задатака у истраживању;испуњеност научног прилаз у доказивања тврдњи или претпоставки у хипотезама, са обрадом података [↑](#footnote-ref-2)
3. Истаћи посебно примјенљивост и корисност у односу на постојећа рејешења теорије и праксе [↑](#footnote-ref-3)
4. Наводе се радови докторанта у зборницима и часописима у којима су објављени ( истраживачки проблеми и резултати предмета истраживања докторске дисертације) [↑](#footnote-ref-4)
5. У закључку се, поред осталог, наводи и назив квалификације коју докторант стиче одбраном тезе [↑](#footnote-ref-5)
6. Чланови комисије који се не слажу са мишљењем већине чланова комисије, обавезни су да у извештај унесу издовојено мишљење са образложењем разлога због се не слажу са мишљењем већине чланова комисије (члан комисије који је издвојио мишљење потписује се испод навода о издвојеном мишљењу) [↑](#footnote-ref-6)