

**НАСТАВНО НАУЧНОМ ВЕЋУ МЕДИЦИНСКОГ ФАКУЛТЕТА
УНИВЕРЗИТЕТА У БЕОГРАДУ**

На седници **Наставно-научног већа** Медицинског факултета у Београду, одржаној дана 11.09.2024. године, број 19/XXIX-3/2-МС, именована је комисија за оцену завршене докторске дисертације под насловом:

„Фармаколошки ефекти карвеола, карвакрола и гераниола на неуромишићни систем нематода и пацова “

кандидата др Маје Стојковић, запослене на Институту за Фармакологију, клиничку фармакологију и токсикологију, Медицинског факултета Универзитета у Београду.

Име и презиме	Звање	Научна област	Установа у којој је запослен
др Драгана Протић, Ментор 1	Ванредни професор	Фармакологија, клиничка фармакологија и токсикологија	МФУБ
др Саша Траиловић, Ментор 2	Редовни професор	Фармакологија и токсикологија	Факултет ветеринаске медицине, УБ

Комисија за оцену завршене докторске дисертације именована је у саставу:

Име и презиме члана комисије	Звање	Научна област	Установа у којој је запослен
др Зоран Тодоровић	Редовни професор	Фармакологија, клиничка фармакологија и токсикологија	МФУБ
др Радан Стојановић	Редовни професор	Фармакологија, клиничка фармакологија и токсикологија	МФУБ
др Ранко Шкрбић	Редовни професор	Фармакологија и токсикологија	МФ Бања Лука

На основу анализе приложене докторске дисертације, комисија за оцену завршене докторске дисертације једногласно подноси Научном већу Медицинског факултета следећи

ИЗВЕШТАЈ

А) Приказ садржаја докторске дисертације

Докторска дисертација др Маје Стојковић написана је на српском језику, у складу са Статутом Универзитета у Београду и Правилником о докторским студијама на Универзитету у Београду. Садржи укупно 112 страна и подељена је на следећа поглавља: увод, циљеви истраживања, материјал и методе, резултати, дискусија, закључци и литература. У дисертацији се налази укупно 35 табела и 61 слика (од тога 11 слика-репродукција, 17 графика и 33 оригинална записа контракција неуромишићног препарата *Ascaris suum* или неуромишићних препарата илеума, трахеје и дијафрагме пацова). Докторска дисертација садржи још: податке о комисији, писмо захвалности, сажетак на српском и енглеском језику, садржај, списак публикованих радова, биографију докторандкиње, Изјаву о ауторству, Изјаву о истоветности штампане и електронске верзије докторског рада и Изјаву о коришћењу.

У **Уводу** је дат преглед доступне литературе о терпенима и трепеноидима, са посебним освртом на фармаколошка дејства монотерпеноида испитиваних у овој дисертацији:

карвеола, карвакрола и гераниола. Након тога описани су холинергички (никотински и мускарински) рецептори као циљна места за дејство лекова. Наведене су физиолошке улоге ових рецептора, али и њихов значај у етиопатогенези различитих болести. Такође, описане су разлике између холинергичких рецептора нематода и сисара. Описани су коришћени фармаколошки модели за испитивање дејства лекова и њихова улога у претклиничком развоју лека. У последњем делу увода, предочен је значај испитивања утицаја терпена на холинергички систем.

Циљеви рада су прецизно формулисани, а састоје се од: (а) *in silico* процене афинитета карвеола, карвакрола и гераниола за никотински ацетилхолински рецептор (nAChR); (б) испитивања утицаја карвеола, карвакрола и гераниола на степен преживљавања *Caenorhabditis elegans* (*C. elegans*) као мере неуромишићне активности која се огледа у фарингеалном пумпању и покретљивости ове нематодe; (ц) испитивања дозно-зависног ефекта карвеола, карвакрола и гераниола на контракције неуромишићног препарата *Ascaris suum* (*A. suum*) и (д) испитивања дозно-зависног ефекта карвеола, карвакрола и гераниола на контракције неуромишићних препарата пацовског порекла (изолована дијафрагма, трахеја и илеум) и значаја холинергичких рецептора у наведеним ефектима.

У поглављу **Материјал и методе** јасно су изнети детаљи истраживања. Молекуларни докинг, као *in silico* метода, коришћен је за процену афинитета карвеола, карвакрола и гераниола за nAChR *A. suum*, помоћу *smina* програма, верзије *AutoDock Vina* програма. У посебној серији експеримената, испитано је дејство карвеола, карвакрола и гераниола на преживљавање *C. elegans* праћењем одсуства фарингеалног пумпања и покретљивости јединки. Затим, испитивање ефекта карвеола, карвакрола и гераниола вршено је на неуромишићним препаратима *A. suum*, дијафрагме, трахеје и илеума пацова. За постизање изометријских контракција наведених препарата коришћени су холинергички агонисти, ацетилхолин (ACh) и бетанехол (BCh) у растућим концентрацијама, као и стимулација електричним пољем (ЕП) (енгл. *Electric field stimulation*), у циљу добијања контролне серије контракција и добијања дозно-зависне криве ефекта на изолованим препаратима. По постизању серије контролних контракција, додаване су испитиване супстанце појединачном методом, у растућим концентрацијама. Након инкубације препарата у присуству изабране супстанце, поново су изведене контракције препарата. Вредности контракција изражене су у грамама. У зависности од добијених ефеката, коришћени су одговарајући антагонисти холинергичких рецептора (на пример, атропин и мекамиламин). Статистичка анализа добијених резултата рађена је у програму GraphPad Prism, верзија 8.0.

У поглављу **Резултати** детаљно су описани и јасно приказани сви добијени резултати. Резултати су приказани на 25 табела и 50 слика (17 графика и 33 оригинална записа контракција неуромишићног препарата *A. suum* или неуромишићних препарата илеума, трахеје и дијафрагме пацова).

Дискусија је написана јасно и прегледно, уз приказ података других истраживања са упоредним прегледом добијених резултата докторске дисертације.

Закључци сажето приказују најважније налазе који су проистекли из резултата докторске дисертације, а конзистентни су са постављеним циљевима истраживања. Преглед коришћене **Литературе** садржи списак од 295 референци.

Б) Провера оригиналности докторске дисертације

На основу Правилника о поступку провере оригиналности докторских дисертација које се бране на Универзитету у Београду и налаза у извештају из програма иТхентицате којим је извршена провера оригиналности докторске дисертације „Фармаколошки ефекти карвеола, карвакрола и гераниола на неуромишићни систем нематоде и пацова“ аутора Маје Стојковић, утврђено подудараре текста износи 14%. Овај степен подударности последица је: - у највећој мери (7%) подудараре са докторском дисертацијом: Марјановић Ђорђе „Испитивање механизма антинематодног дејства одабраних монотерпеноидних и дитерпеноидних активних састојака есенцијалних биљних уља“, Универзитет у Београду, Факултет ветеринарске медицине, 2019. године. Ментор наведене дисертације је проф. др Саша Траиловић, који је коментор актуелне дисертације. Нађено подудараре последица је преклапања текста у оквиру дела Материјал и методе због коришћења исте методологије при изради дисертације: испитивање утицаја изабраних монотерпеноида на преживљавање нематодне *C. elegans*, испитивање утицаја изабраних монотерпеноида на контракције неуромишићних препарата паразитске нематодне *A. suum* и изолованих органа пацова (илеума и дијафрагме), као и коришћења исте опреме у лабораторији за Фармакодинамику и фармакокинетику, Катедре за Фармакологију и токсикологију, Факултета Ветеринарске медицине Универзитета у Београду, чији је руководилац проф. др Саша Траиловић.

- навођења библиографских података о коришћеној литератури, као и стандардизованих методологија што је у складу са чланом 9. Правилника о поступку провере оригиналности докторских дисертација које се бране на Универзитету у Београду). На основу свега изнетог, а у складу са чланом 8. став 2. Правилника о поступку провере оригиналности докторских дисертација које се бране на Универзитету у Београду, извештај указује на оригиналност докторске дисертације

Ц) Кратак опис постигнутих резултата

Применом молекуларног докинга показано је да се карвеол везује за два различита места, једно у алфа и друго у бета домену субјединице nAChR *A. suum*, са већим афинитетом за ортостерично место везивања. Карвакрол показује афинитет према алостеричном месту везивања у бета домену субјединице nAChR *A. suum*, док се гераниол потенцијално везује за два места у алфа домену субјединице, са нижим афинитетом везивања од карвеола и карвакрола. Додатно, присуство једног лиганда (карвакрола или гераниола) повећава афинитет везивања другог за око 12%. Испитивања на *C. elegans* показала су да карвакрол испољава најефикаснији дозно и временски зависни нематоцидни ефекат. Истовремена примена карвакрола и гераниола смањује вредности средње леталне концентрације (LC_{50}) ова два монотерпеноида 5 и 7 пута. Испитивањима на неуромишићном препарату *A. suum* добијено је да 10 μM карвеола потенцира контрактилно дејство ACh, статистички значајно смањује вредност средње ефективне концентрације (EC_{50}) ($p = 0,0005$) и повећава E_{max} за 10%, а забележени ефекат је делимично осетљив на атропин. Карвакрол у концентрацијама нижим од 100 μM не мења статистички значајно EC_{50} и E_{max} ACh. Гераниол примењен у концентрацијама од 10 и 30 μM не утиче на контракције изазване ACh и не мења EC_{50} и E_{max} ACh. Комбинација 100 μM карвакрола и 10 μM гераниола испољава синергистичко дејство и сигнификантно инхибира контракције неуромишићног препарата *A. suum* изазване ACh, сигнификантно повећавајући EC_{50} ($p < 0,0001$) и смањујући E_{max} ACh. Испитивања на изолованом илеуму пацова показала су да карвеол у концентрацијама од 100 до 1000 μM испољава инхибиторно, дозно-зависно дејство на контракције илеума изазване ACh, не мењајући вредност EC_{50} ACh, али сигнификантно смањујући E_{max} при концентрацијама од 300 и 1000 μM ($p = 0,001$ и

$p < 0,0001$). Атропин у концентрацијама од 30 и 100 nM статистички значајно повећава вредност EC_{50} ACh ($p < 0,0001$, оба) и статистички значајно смањује E_{max} ($p = 0,039$ и $p = 0,0002$). Карвакрол испољава инхибиторно, дозно-зависно дејство на контракције илеума изазване ACh, сигнификантно смањујући E_{max} при концентрацијама 100, 300 и 1000 μ M ($p = 0,0148$; $p < 0,0001$; $p < 0,0001$). При концентрацији од 1000 μ M карвакрол сигнификантно повећава EC_{50} ACh ($p = 0,0032$). Гераниол у концентрацијама од 10 до 300 μ M не утиче статистички значајно на промену вредности EC_{50} ACh, али при концентрацијама од 30, 100 и 300 μ M доводи до статистички значајног смањења E_{max} ($p = 0,0011$; $p < 0,0001$; $p < 0,0001$). Инхибиторни ефекат гераниола на E_{max} задржава се и након испирања ($p = 0,0093$). Такође, гераниол у концентрацијама 100 и 300 μ M доводи до статистички значајне инхибиције контракција илеума индукованих ЕП ($p = 0,0157$ и $p = 0,0001$). Испитивања на изолованој трахеји пацова су показала да карвеол (100 nM - 10 μ M) не делује на контракције изазване растућим концентрацијама BCh, али концентрација од 300 μ M карвеола, сигнификантно инхибира контракције изазване ЕП ($p = 0,0008$). Карвакрол у концентрацијама од 300 и 1000 μ M статистички значајно повећава вредност EC_{50} BCh ($p < 0,0001$ и $p = 0,0183$), али само 1000 μ M сигнификантно смањује и E_{max} ($p = 0,0014$). Карвакрол у концентрацијама од 1 до 300 μ M није сигнификантно смањивао амплитуду контракција изоловане трахеје пацова изазване ЕП. Сигнификантно смањење је забележено тек у концентрацији од 1000 μ M ($p = 0,0009$), а ефекат је био реверзибилан. Гераниол у концентрацијама од 1 до 300 μ M не утиче на амплитуду контракција изоловане трахеје пацова. Испитивања на неуромишићном препарату дијафрагме пацова указују да карвеол у концентрацијама од 1 до 30 μ M повећава амплитуду контракција изоловане дијафрагме изазваних ЕП, као и вредност R (прираст завршног дела контракције који је последица додатног ослобађања ACh после активације фасилитаторних пресинаптичких рецептора), али је потенцирајући ефекат статистички значајан само за 30 μ M карвеола ($p = 0,01$). 100 μ M карвеола испољава инхибиторно дејство на контракције и смањење вредности R, без тетаничног слабљења. 100 μ M мекамиламина доводи до тетаничног слабљења и статистички значајно смањује амплитуду контракција дијафрагме ($p = 0,046$), а истовремена примена 30 μ M карвеола потенцира инхибиторни ефект мекамиламина на амплитуду контракција, али неутралише тетанично слабљење. Атропин у концентрацијама од 1 до 100 μ M не утиче на амплитуду контракција изоловане дијафрагме, али концентрације од 1 до 30 μ M повећавају вредност R. Комбинација 30 μ M карвеола са 30 μ M атропина доводи до статистички значајног пораста амплитуде контракције ($p = 0,046$) и смањује вредност R. Оксотреморин у концентрацијама од 0,3 до 10 μ M не доводи до статистички значајне промене амплитуде контракција изоловане дијафрагме, али при концентрацији од 30 μ M доводи до статистички значајног смањења амплитуде контракције ($p = 0,039$). Истовремено, испитане концентрације оксотреморина доводе до повећања R вредности. Карвеол (30 μ M) у комбинацији са оксотреморином (3 μ M) изазива повећање R вредности, али несигнификантно смањује амплитуду контракција. Карвакрол у концентрацијама од 10 до 100 μ M не мења статистички значајно амплитуду контракција дијафрагме, али смањује R вредност и доводи до тетаничног слабљења контракција. Комбинација 100 μ M карвакрола и 30 μ M карвеола поништава тетанично слабљење које изазива карвакрол, без утицаја на амплитуду контракција. Гераниол у концентрацијама од 30, 100 и 300 μ M сигнификантно смањује амплитуду контракција изоловане дијафрагме ($p = 0,041$; $p = 0,044$ и $p = 0,0056$).

Д) Упоредна анализа докторске дисертације са резултатима из литературе

Последњих година, велики број истраживања усмерен је на испитивање супстанци биљног порекла. Иако су терпени предмет многих научних истраживања, њихови механизми дејства нису

још увек у потпуности разјашњени. Испитивање ефеката карвеола, карвакрола и гераниола на нематодама омогућава процену њиховог потенцијала за борбу против паразитских инфекција што може бити корисно у даљем дизајнирању антипаразитарних лекова. Контрола паразитских инфекција се углавном ослања на примену хемотерапеутика, међутим, код многих врста паразита се развила отпорност на већину доступних лекова (Anderson и сар., 2000). Ограничен број тренутно расположивих антихелминтика, као и честа појава резистенције, наметнула је потребу за новим лековима или новим протоколима лечења (Anderson и сар., 2000). Студије молекуларног докинга указале су на специфичне разлике у везивању монотерпеноида карвеола, карвакрола и гераниола за nAChR нематода, што може резултирати различитим биолошким ефектима у зависности од тачног места везивања (Williamson и сар., 2009). Последње деценије, примена алтернативних животињских модела међу којима је и *C. elegans*, веома је заступљена у биомедицинским истраживањима (Nigon и сар., 2017). Овај алтернативни модел користи се и за проучавање дејства антихелминтика, јер је показано да су једињења летална за *C. elegans* ефикасна и против паразитских нематода (Mathew и сар., 2016). Штавише, *C. elegans* је коришћен за идентификацију молекуларних механизма познатих антихелминтика, као што су левамизол и ивермектин (Dent и сар., 2000). Испитивања ефеката карвеола, карвакрола и гераниола на преживљавање *C. elegans* показала су значајне разлике у њиховој нематоцидној активности, а добијена LC₅₀ вредност за карвакрол била је у складу са претходним истраживањима (Lei и сар., 2010). Комбинација карвакрола и гераниола показала је синергистичко дејство смањујући LC₅₀ вредности оба једињења, што указује на потенцијал за истовремену примену ових супстанци у терапији против паразитских инфекција (Lei и сар., 2010). У овој дисертацији, слични налази добијени су и на неуромишћном препарату паразитске нематодe *A. suum*. Карвеол у концентрацији од 10 μM значајно је потенцирао контрактилни ефекат ACh, смањујући његов EC₅₀ и повећавајући E_{max}. Сличан ефекат раније је показан код дејства неуропептида AF2 код *A. suum* (Trailović и сар., 2005). Супротно, студија Lozon и сарадника (2016), показала је да карвеол инхибира активност α7 nAChR сисара, везујући се за алострично место у α7 трансмембранском домену (Lozon и сар., 2016). У студији публикованој почетком 2024. године, показано је да 10 μM карвеола повећава ефикасност активације мономерног nAChR *A. suum* (Asu-ACR-16) експримираног на ооцитима *Xenopus laevis* (*X. laevis*), чиме је потврђено да потенцирајући ефекат карвеола делом посредован преко nAChR (Stojković и сар., 2024). Такође, овај ефекат био је делимично осетљив на атропин, слично ефекту добијеном са мускаринским агонистом 5-метилфурметидом (Trailović и сар., 2008). Очигледно је да постоји неникотински холинергички рецептор на *A. suum*, вероватно сличан мускаринском, о коме још увек нема детаљних података (Trailović и сар., 2005). Поред карвеола, показано је да је карвакрол некомпетитивни антагониста nAChR *A. suum* (Trailović и сар., 2015; Marjanović и сар., 2021). Сагласно, Choudhary и сарадници (2019) су показали да карвакрол доводи до значајне инхибиције струје изазване ACh и на L- и на N- типу nAChR *A. suum* експримираним на ооцитима *X. laevis* (Choudhary и сар., 2019). Сличан налаз добијен је и у студији Траиловића и сарадника (2021) на nAChR *Parascaris sp.*, врсти блиско сродној *A. suum* (Trailović и сар., 2021). Међутим, токсичност карвакрола у дозама које показују ефикасност, ограничава његову терапијску примену (Ruiz Cabello и сар., 2015), па га је најбоље применити као додаток другим антинематодним једињењима (Choudhary и сар., 2019). Једно од таквих једињења је и гераниол. Нема пуно података о дејству гераниола на паразитске нематодe људи и животиња. Примењен заједно са 100 μM карвакрола, доводи до повећања EC₅₀ ACh, заједно са смањењем E_{max}, што указује на некомпетитивни антагонизам на nAChR, који је показан у претходним истраживањима са карвакролом, али у концентрацијама вишим од 300 μM (Marjanović и сар., 2021). Овакви резултати потврђују потенцијал за примену комбинованих терапија у лечењу паразитских

инфекција, смањујући дозе појединачних лекова и смањујући ризик од резистенције (Bartram и сар., 2012). Поређењем фармаколошких ефекта карвеола, карвакрола и гераниола код бескичмењака (потенцијалних паразита) и сисара (домаћина), показано је да наведени монотерпеноиди испољавају и фармаколошка дејства на испитиваним експерименталним моделима сисара (изоловани органи пацова). Карвеол, главни састојак есенцијалних уља мирођије, кима и нане, показује антиспазмодичне ефекте који су потврђени у бројним студијама (Al-Essa и сар., 2010; Heghesi и сар., 2019). Резултати добијени у дисертацији показали су да карвеол различито од атропина, испољава ефекат некомпетитивног антагонисте мускаринских рецептора (mAChR) пацова (Kenakin, 1997). Додатно, очигледне разлике у ефектима атропина и карвеола могу указивати да се карвеол везује и за друге, нехолинергичке структуре. Претходна истраживања на изолованом илеуму су показала сличне ефекте фенолних монотерпеноида као што је тимол (Premrov и сар., 2022). Ово указује да монотерпеноиди као карвакрол и тимол могу имати различите механизме деловања, упркос сличностима у хемијској структури. Карвакрол такође може деловати блокадом Ca^{2+} канала, што је показано у студијама на васкуларном ендотелу (Faghihi и сар., 2017). Пар студија је показало спазмолитичну активност есенцијалних уља у чијем саставу се налази гераниол (Sadraei и сар., 2013; Rasheed и сар., 2015). Такође, описано је да гераниол инхибира контракције илеума пацова изазване са KCl, ACh и ЕП (Sadraei и сар., 2013). Инхибиција KCl-индуковане контракције гераниолом, указује на постсинаптички инхибиторни ефекат који је различит од антагонизма који испољава на mAChR (Sadraei и сар., 2013). Поред дејства на глатку мускулатуру илеума, карвеол и карвакрол показују значајну инхибицију контракција глатких мишића дисајних путева. Постоје докази да есенцијално уље кима (*Carum carvi*) и његови активни састојци као што је карвеол, испољавају бронходилаторни и антихолинергички ефекат на изолованој трахеји заморца (Boskabady и сар., 1999). Такође, показано је да карвакрол делује као компетитивни антагониста на mAChR (Boskabady и сар., 2011). Етанолни екстракт и есенцијално уље руже *Rosa damascena*, који у свом саставу имају гераниол, имају инхибиторни ефекат на глатке мишиће трахеје заморца (Boskabady и сар., 2006; Rakhshandah и сар., 2010). Различно, резултати дисертације нису показали да гераниол утиче на контракције трахеје. У последњем делу дисертације истражен је утицај монотерпеноида карвеола, карвакрола и гераниола на контракције изоловане дијафрагме пацова. Поред класичног мишићног типа nAChR који садржи α_1 субјединицу, на неуромишићној синапси се налазе и пресинаптички $\alpha_3\beta_2$ nAChR, названи фацитаторни ауторецептори (Trailovic и сар., 2011). При активацији, овај тип рецептора појачава ослобађање ACh, што доприноси контракцији. Када овај ефекат изостане, настаје тетаничко слабљење које је резултат инхибиције пресинаптичких ауторецептора (Trailovic и сар., 2011). Поред тога, на пресинаптичком неурону неуромишићне спојнице показано је и присуство mAChR, који доводе до пресинаптичке модулације ослобађања ACh (Wright и сар., 2009). Ова модулаторна улога посредована је преко два различита подтипа mAChR: фацитаторних M_1 и инхибиторних M_2 рецептора (Pimentel и сар., 2016). Резултати дисертације сугеришу да карвеол може деловати као парцијални агонист/антагонист на постсинаптичке nAChR. Мекамиламин, некомпетитивни антагониста nAChR, инхибише контракције изоловане дијафрагме уз тетанично слабљење, што је последица његовог антагонистичког деловања на постсинаптички nAChR (мишићни тип) и пресинаптички ауторецептор $\alpha_3\beta_2$ на мишићној спојници (Trailovic и сар., 2011). Комбинација карвеола и мекамиламина није изазвала тетаничко слабљење, што указује да карвеол може имати пресинаптички ефекат, могуће путем стимулације пресинаптичких M_1 рецептора (Oliveira и Correia-de-Sá, 2006). Слично ефекту 30 μ M атропина, неселективног антагонисте mAChR, 30 μ M карвеола доводи до пораста контракције (Oliveira и Correia-de-Sá, 2006). Такође, потенцирајући ефекат атропина, вероватно је последица дејства на

пресинаптички mAChR (Oliveira и сар., 2002). Претходна истраживања су показала да карвакрол делује као некопетитивни антагониста nAChR нематоде *A. suum* (Trailović и сар., 2015; Marjanović и сар., 2021). Карвакрол 100 μ M доводи до тетаничног слабљења контракција, слично мекамиламину, али без инхибиције амплитуда контракције дијафрагме, што може бити последица инхибиције пресинаптичког $\alpha 2\beta 3$ nAChR (Trailović и сар., 2011). Поред описаних ефеката карвеола и карвакрола, нема студија које су испитивале дејство гераниола или есенцијалних уља у чијем саставу је гераниол, на контракције дијафрагме пацова. Једна студија описала је инхибиторно дејство гераниола на скелетни мишић тамбаки риба (*Colossoma macropomum*) и настанак пролазне парализе (Арајџо и сар., 2021). Слично, резултати дисертације указују на дозно-зависну инхибицију контракција изоловане дијафрагме пацова.

Е) Објављени радови који чине део докторске дисертације

Рад in extenso у часопису са JCR листе:

1. **Stojković M**, Todorovic Z, Protic D, Stevanović S, Medić D, Charvet CL, Courtot E, Marjanović DS, Nedeljković Trailović J, Trailovic SM. Pharmacological Effects of Monoterpene Carveol on the Neuromuscular System of Nematodes and Mammals. *Front Pharmacol.* 2024;22:15:1326779. DOI: 10.3389/fphar.2024.1326779 (M21, IF 4,4)

Прегледни рад у часопису Медицински подмладак:

1. **Стојковић М**, Траиловић С, Протић Д. Мускарински ацетилхолински рецептори као циљно место за развој лекова. *Медицински подмладак*; 2025:76(3). DOI: 10.5937/mp76-49269

Ф) Закључак (образложење научног доприноса)

Докторска дисертација „Фармаколошки ефекти карвеола, карвакрола и гераниола на неуромишићни систем нематода и пацова“ др Маје Стојковић представља фармаколошку студију претклиничког истраживања дејства супстанци у којој је испитано дејство монотерпеноида: карвеола, карвакрола и гераниола на холинергичке рецепторе нематода и пацова на нивоу неуромишићне спојнице. Ова докторска дисертација је урађена према свим принципима научног истраживања уз поштовање свих етичких начела. Циљеви су били прецизно дефинисани, научни приступ је био оригиналан, а методологија рада савремена. Резултати су прегледно и систематично приказани и дискутовани, а из њих су изведени одговарајући закључци. Јасно је сумиран и продискутован значај добијених резултата о дејству испитиваних монотерпеноида на холинергичке рецепторе неуромишићне спојнице *Ascaris suum* и пацова, као експерименталних модела нематода и сисара. Размотрена је примена карвеола, карвакрола и гераниола као атрактивна алтернатива актуелним антипаразитским лековима. Показано је и да комбинације монотерпеноида, на основу синергистичког дејства, могу бити ефикасно искоришћене у побољшању ефикасности антинематодне фармакотерапије. Са друге стране сличности фармаколошких карактеристика холинергичких рецептора нематода и сисара показују могућност коришћења експерименталних модела нематода у испитивањима поремећаја функције холинергичких рецептора сисара, препознатих као узрок неких значајних обољена нервног и мишићног система.

На основу свега наведеног, а имајући у виду добијене резултате истраживања кандидаткиње, комисија предлаже Наставно научно већу Медицинског факултета Универзитета у Београду да прихвати докторску дисертацију др Маје Стојковић и одобри

њену јавну одбрану ради стицања академске титуле доктора медицинских наука.

У Београду, 26.09.2024. године

Чланови Комисије:

Проф. др Зоран Тодоровић

Проф. др Радан Стојановић

Проф. др Ранко Шкрбић

Ментор:

Проф. др Драгана Протић

Коментор:

Проф. др Саша Траиловић
