

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ  
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА  
НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ  
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА

Број:	11.10.18
Датум:	
Место:	
Својеручни потпис:	
Својеручни печат:	

05 11.15/5-5

**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 29.08.2018. године, одлуком број IV-03-620/21 формирана је Комисија за оцену и одбрану завршене докторске дисертације под називом „Утицај хипербаричне оксигенотерапије на регулацију оксидативне хомеостазе и лечење болесника са системским еритемским лупусом” кандидата Милорада Рабреновића, у следећем саставу:

1. **Проф. др Александра Томић-Лучић**, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Интерна медицина*, председник;
2. **Проф. др Милан Петронијевић**, редовни професор Медицинског факултета Војномедицинске академије Универзитета одбране у Београду за ужу научну област *Интерна медицина*, члан;
3. **Доц. др Мирјана Веселиновић**, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Интерна медицина*, члан.

Комисија је прегледала и проучила докторску дисертацију Милорада Рабреновића 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 Милорада Рабреновића под називом „Утицај хипербаричне оксигенотерапије на регулацију оксидативне хомеостазе и лечење болесника са системским еритемским лупусом”, урађена под менторством проф. др Владимира Јаковљевића, редовног професора Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, представља оригиналну научну студију која се бави истраживањем утицаја хипербаричне оксигенације на ниво проксидативних ( $O_2^-$ ,  $NO_2^-$ ,  $H_2O_2$  и TBARS) и антиоксидативних (SOD, GSH, CAT) параметара редокс равнотеже и нивоа уринарног цитрулина код оболелих од системског еритемског лупуса 30 дана и 60 дана након третмана хипербаричном оксигенацијом.

Системски еритемски лупус је хронично инфламацијско обољење које припада групи болести имуних комплекса. Процес примарно захвата васкуларно и везивно ткиво разних органа: кожу, бубреге, зглобове, серозне мембране и крвне судове. Патогенетски механизми са овако распрострањеним и широким деловањем дају и веома богату и шаренолику клиничку слику у којој слободно можемо рећи да нема органа и ткива које не може бити погођено и оштећено овим процесима. Хипербарични кисеоник доводи до неоангиогенезе, има антизапаљенски и антимикуробни ефекат, поседује имуностимулативно дејство, стимулиже раст ћелија које у убрзавају зарастање рана и костију. Такође има антиедематозни ефекат и убрзава метаболичке процесе у организму. Хипербарична терапија, као допунска терапија код системског еритемског лупуса, користи се све више, јер субјективан осећај пацијената, али и објективно здравствено стање, указују на позитивне ефекте овакве терапије, а нежељени ефекти су минимални.

У овом истраживању је показано да хипербарична оксигенација изазива смањење вредности супероксид анјон радикала ( $O_2^-$ ), као и повећање вредности супероксид дисмутазе (SOD) и редукованог глутатиона (GSH) код пацијената са системским еритемским лупусом. Резултати овог истраживања указују на позитивне ефекте хипербаричне оксигенације на редокс равнотежу код пацијената са системским еритемским лупусом, чиме се открива део молекулских механизма који посредују у позитивним ефектима ове врсте терапије.

## **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: „*systemic lupus erythematosus*“, „*hyperbaric oxygen treatment*“, „*redox status*“, „*oxidative stress*“, „*antioxidant resistance*“ и „*hyperbaric therapy*“ нису пронађене студије сличног дизајна и методолошког приступа. Сходно наведеном, Комисија констатује да докторска дисертација кандидата Милорада Рабреновића под називом „Утицај хипербаричне оксигенотерапије на регулацију оксидативне хомеостазе и лечење болесника са системским еритемским лупусом“ представља резултат оригиналног научног рада.

## **2.3. Преглед остварених резултата рада кандидата у одређеној научној области**

### **А. Лични подаци**

Пуковник примаријус др. Милорад Рабреновић је рођен 01.05.1960. године Зајечару. Дипломирао је 1989. године на Медицинском факултету у Београду након, чега је у чину поручника обавио обавезни медицински стаж на Војномедицинској академији. Специјализацију из опште медицине завршава 1998. године и положи специјалистички испит са одличном оценом. Одлуком Министарства здравља 2008 додељено му је звање примаријуса. Члан сам Српског Лекарског друштва и Лекарске коморе Србије. До сада је активно учествовао у раду више конгреса и симпозијума у земљи и у иностранству. Објавио је више радова који су публиковани у националним или страним часописима.

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 „*Impact of the hyperbaric oxygen therapy on the redox status in patients with systemic lupus erythematosus*“ у коме је кандидат први аутор представљен је део резултата саме докторске дисертације. Циљ ове студије је био да се испита утицај хипербаричне терапије на параметре оксидационог стреса код болесника са системским еритемским лупусом. Резултати показују повољан ефекат хипербаричне

оксигенације на редокс равнотежу оболелих од системског еритемског лупуса. Резултати овог истраживања су публиковани у часопису категорије **M23** (Vojnosanitetski pregl. 2017; doi: 10.2298/VSP170110106R)

У студији под називом „Neurotoxic effects of oxygen in hyperbaric environment: A case report“ приказан је случај 20-годишњег мушкарца који је током теста за рониоца у хипербаричној комори, приликом удисања 100% кисеоника, добио симптоме епилепсије. На пријему је запажено да се жали на болове у мишићима и зглобовима и да има еритематозне промене на челу, врату и грудима које су се јавиле после изласка из хипербаричне коморе. Приказани болесник упућује на закључак да би у случају са развојем стања епинапада у току третмана у хипербаричној комори, требало увек размишљати о проузрокованом неуротоксичном деловању кисеоника које се јавља при већим притисцима и код дуже инхалације 100% кисеоника и да поновно излагање хипербаричним условима код таквих болесника доводи до опоравка. Резултати овог истраживања су публиковани у часопису категорије **M23** (Vojnosanit Pregl 2015; 72(9): 827–830)

У истраживању под називом „Hyperbaric medicine in emergencies“ анализирани су индикације и оправданост примене хипербаричне оксигенације у хитним стањима. На основу изнетих чињеница закључује се да је примена хипербаричне терапије од велике је користи у збрињавању ургентних стања, нарочито укомбинацији са хируршким и медикаментним процедурама. Резултати овог истраживања су публиковани у часопису категорије **M23** (Vojnosanit Pregl 2008; 65(8): 645–647)

У студији под називом „Development of hyperbaric medicine“ приказан је развој хипербаричне медицине и почетак примене хипербаричне оксигенације у терапијске сврхе. Детаљно је описан принцип примене кисеоника под високим притиском, а такође су изложене и даље перспективе хипербаричне медицине. Резултати овог истраживања су публиковани у часопису категорије **M52** (Vojnosanit Pregl 2006; 63(7): 667–671)

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

1. **Rabrenović M**, Nikolic T, Rabrenović V, Brađić J, Trešnjić S, Petković A, Jakovljević B, Mašić S, Bokonjić D. Impact of the hyperbaric oxygen therapy on the redox status in patients with systemic lupus erythematosus. *Vojnosanit Pregl.* 2017; doi: 10.2298/VSP170110106R
2. **Rabrenović M**, Trešnjić S, Rabrenović V, Čikiriz N, Mašić S, Matunović R. Neurotoxic effects of oxygen in hyperbaric environment: A case report. *Vojnosanit Pregl.* 2015; 72(9): 827-30.
3. **Rabrenović M**, Matunović R, Rabrenović V, Todorović V, Mićević D, Zoranović U. Hyperbaric medicine in emergencies. *Vojnosanit Pregl* 2008; 65(8): 645–647.
4. **Rabrenović M**, Rabrenović V, Zoranović U. Development of hyperbaric medicine. *Vojnosanit Pregl* 2006; 63(7): 667–671.

### **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 Милорада Рабреновића садржи следећа поглавља: Увод, Циљеви и хипотезе, Материјал и методе, Резултати, Дискусија, Закључци и Литература. Написана је на 82 стране и има 15 графикана, 16 табела и 5 слика. Поглавље Литература садржи 153 цитиране библиографске јединице 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 патогенези, клиничким облицима и протоколима за лечење системског еритемског лупуса, као и историјском развоју, клиничкој примени, индикацијама и контраиндикацијама за лечење хипербаричом оксигенацијом. Такође, кандидат је описао основне појмове везано за регулацију оксидо-редукционих процеса, реактивним врстама и механизмима антиоксидационе заштите.

Циљеви и хипотезе истраживања јасно су изложени и дефинисани у складу са одобреним приликом пријаве тезе. Кандидат је у свом раду намеравао да анализира

промене вредности прооксидационих параметара, као и чинилаца антиоксидационе заштите и уринарног цитрулина у зависности од примене хипербаричне оксигенације.

Материјал и методологија рада су прецизно формулисани и подударају се са одобреним приликом пријаве тезе. Истраживање је дизајнирано као клиничка проспективна студија која је укључила 52 болесника са системским еритемским лупусом потврђеним према АРА (American Rheumatism Association) критеријумима, оба пола и различите старосне доби (старији од 18 година), рандомизовано подељених у две групе од по 26 болесника: испитивана група и контролна група. Испитивану групу сачињава 26 болесника (са јасном дијагнозом системским еритемским лупусом и одређеним SLEDAI скором за активност болести, као и клиничко-лабораторским карактеристикама обољења) код којих ће се уз одговарајућу медикаментозну терапију спровести хипербарична терапија у трајању од десет дана на притиску од 2.2 АТА у трајању од 70 минута по одговарајућем протоколу за лечење хроничних упалних процеса. Контролна група се састоји од 26 болесника код којих ће се применити одговарајућа медикаментозна терапија.

Резултати истраживања су систематично приказани табелама (укупно 14) и графиконима (укупно 15). У групи која је третирана са хипербаричном оксигенацијом вредности супероксид анјон радикала ( $O_2^-$ ), као важног параметара оксидационог стреса биле су статистички значајно ниже, док вредности осталих параметара оксидационог стреса нису значајно промениле. Вредности супероксид дизмутазе (SOD) и редукованог глутатиона (GSH) биле су значајно више код пацијената третираних хипербаричном оксигенацијом. Није добијена статистички значајна разлика између вредности цитрулина током целокупног трајања клиничке студије.

У поглављу „Дискусија“ детаљно су објашњени резултати истраживања, тако што су образложене промене у вредностима испитиваних биомаркера код пацијената који су третирани хипербаричном оксигенацијом и оних који нису. Добијени резултати упоређени су и са литературним подацима других аутора из ове области.

На основу претходно изнетих чињеница, Комисија сматра да завршена докторска дисертација кандидата Милорада Рабреновића под називом „Утицај хипербаричне оксигенотерапије на регулацију оксидативне хомеостазе и лечење болесника са системским еритемским лупусом”, по обиму и квалитету израде у потпуности одговара пријављеној теми дисертације.

## 2.5. Научни резултати докторске дисертације

На основу резултата истраживања изводе се закључци да хипербарична оксигенација може знатно да побољша оксидо-редукциони статус код пацијената оболелих од системског еритемског лупуса.

## 2.6. Примењивост и корисност резултата у теорији и пракси

Добијени резултати истраживања дају оригиналан и веома важан допринос начину лечења хроничне системског еритемског лупуса, као и евентуалној могућности увођења хипербаричне оксигенације као адјувантног облика лечења.

## 2.7. Начин презентирања резултата научној јавности

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

1. **Rabrenović M**, Nikolic T, Rabrenović V, Bradić J, Trešnjic S, Petković A, Jakovljević B, Mašić S, Bokonjić D. Impact of the hyperbaric oxygen therapy on the redox status in patients with systemic lupus erythematosus. *Vojnosanit Pregl.* 2017; doi: 10.2298/VSP170110106R **M23**

## ЗАКЉУЧАК

Комисија за оцену и одбрану завршене докторске дисертације кандидата Милорада Рабреновића под називом „Утицај хипербаричне кисеоникотерапије на регулацију оксидативне хомеостазе и лечење болесника са системским еритемским лупусом” 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 Милорада Рабреновића, под менторством редовног професора Владимира Јаковљевића, представља оригинални научни и практични допринос у лечењу системског еритемског лупуса.

Комисија са задовољством предлаже предлаже Наставно-научном већу Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу да докторска дисертација под називом „Утицај хипербаричне кисеоникотерапије на регулацију оксидативне хомеостазе и лечење болесника са системским еритемским лупусом“, кандидата Милорада Рабреновића буде позитивно оцењена и одобрена за јавну одбрану.

### ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ:

**Проф. др Александра Томић-Лучић**, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Интерна медицина*,

председник

*Томић Лучић А*

---

**Проф. др Милан Петронијевић**, редовни професор Медицинског факултета Војномедицинске академије Универзитета одбране у Београду за ужу научну област

*Интерна медицина*, члан

*Петронијевић М*

---

**Доц. др Мирјана Веселиновић**, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Интерна медицина*, члан

*Веселиновић М*

---

У Крагујевцу, 04.09.2018. године