

НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ МЕДИЦИНСКОГ ФАКУЛТЕТА ВМА
УНИВЕРЗИТЕТА ОДБРАНЕ

Одлуком бр. 20/88 од 03.06.2021. године са 88. седнице Наставно-научног већа Медицинског факултета Војномедицинске академије Универзитета одбране у Београду одржане 27.05.2021. године именована је комисија за оцену завршене докторске дисертације под насловом:

„ПРОЦЕНА ФУНКЦИЈЕ НЕУТРОФИЛА И МОНОЦИТА У СИСТЕМСКОЈ ЦИРКУЛАЦИЈИ КРИТИЧНО БОЛЕЛИХ ПАЦИЈЕНАТА СА СЕПСОМ“

кандидата потпуковника асистента др мед. Горана Рондовића, запосленог на Клиници за анестезиологију и интензивну терапију Војномедицинске академије у Београду.

Ментор: пк проф. др сц. мед. Драган Ђорђевић, Медицински факултет Војномедицинске академије Универзитета одбране у Београду.

Комисија за оцену завршене докторске дисертације именована је у саставу:

1. ВС проф. др сц. мед. Маја Шурбатовић, редовни професор, Универзитет одбране у Београду, Медицински факултет Војномедицинске академије, председник
2. пп доц. др сц. мед. Иван Станојевић, доцент, Универзитет одбране у Београду, Медицински факултет Војномедицинске академије, члан
3. Проф. др сц. мед. Владислав Воларевић, ванредни професор, Универзитет у Крагујевцу, Факултет медицинских наука, члан

На основу анализе приложене докторске дисертације, комисија за оцену завршеног докторског рада једногласно подноси Наставно-научном већу Медицинског факултета Војномедицинске академије Универзитета одбране у Београду следећи

ИЗВЕШТАЈ

А) Приказ садржаја докторске дисертације

Докторска дисертација написана је на на 209 страна и подељена на следећа поглавља: увод (64 стране), хипотеза и циљеви истраживања (1 страна), испитаници и методе истраживања (2 стране), резултати (74 стране), дискусија (29 страна), закључци (1 страна) и литература (27 страна). Увод је илустрован са 28 слика. Резултати су документовани са 76 табела и 36 графикона. У дисертацији су цитирани подаци из 253 референце. Рад по структури има све елементе докторске дисертације.

У приложеном докторском раду истраживање се фокусирао на процену функције неутрофила и моноцита код критично оболелих пацијената са секундарном сепсом. Упркос многим истраживањима, имунски одговор код критично оболелих је, највећим делом, недовољно разјашњен.

У поглављу увод др Рондовић пружа детаљан преглед досадашњих сазнања о имунском одговору код критично оболелих са секундарном сепсом. Сепса је у фокусу интензивне медицине јер представља важан клинички и истраживачки проблем у лечењу критично оболелих у јединицама интензивне медицине (ЈИМ) широм света. Још пре две деценије сепса је била водећи узрок смрти критично оболелих. Упркос савременим достигнућима у интензивној медицини, овај тренд се наставио до данашњег дана и представља велико оптерећење и за најразвијеније здравствене системе. Нова дефиниција сепсе, *SEPSIS-3*, приказује сепсу као животно угрожавајућу дисфункцију органа узроковану поремећеном регулацијом одговора домаћина на инфекцију. Тиме је стављен акценат на имуноинфламаторну каскаду сепсе. У имунопатогенези сепсе, прву линију одбране од микроорганизама, у виду урођене имуности чине, између осталог, активирани неутрофили и моноцити. Временски след и динамика имунских промена у сепси је предмет константног проучавања због тога што неадекватна имуноинфламаторна каскада доводи до оштећења различитих органских система код критично оболелих, што значајно повећава морталитет. Вредности пресепсина, прокалцитонина, Ц-реактивног протеина, лактата, средњег волумена тромбоцита као и међусобних односа неутрофила, моноцита, тромбоцита и лимфоцита, су неки од параметара инфламаторног одговора који се могу користити за имуномониторинг. Експресија ЦД64 (*Cluster of Differentiation 64*), ЦД14 (*Cluster of Differentiation 14*), ПД-Л1 (*Programmed cell death-ligand 1-PD-L1; Cluster of Differentiation 274*) на неутрофилима и моноцитима може пружити увид у њихов активациони статус. Када се то употпуни експресијом ХЛА-ДР (*Human Leukocyte Antigen – D Related isotype*) на моноцитима и индексом дивергенције неутрофила (ИДН), могао би се добити бар делимични увид у имунопатогенезу секундарне сепсе код критично оболелих која је веома значајна за ток и исход болести. ИДН се односи на промене у карактеристикама расипања светлости гранулоцитне/неутрофилне популације на предњем (*FS – Forward Scatter*) и бочном детектору (*SS – Side Scatter*) током цитофлуориметријских анализа. Нема много података о појединим наведеним елементима имунског одговора код критично оболелих, а неки од наведених параметара су детаљније испитани. Повезаност параметара имуномониторинга са основним обољењем које је довело до секундарне сепсе уопште није истраживано према доступној литератури; веома мали број публикација се бави корелацијом наведених параметара са врстом бактеријског проузроковача сепсе. Више је података везано за повезаност параметара имунског одговора и исхода болести, али и ту постоје контрадикторни резултати. Свакако, недостаје овако свеобухватан приступ проблему на којем др Рондовић базира своје истраживање.

На основу наведеног, др Рондовић је поставио следећу хипотезу:

Активациони статус неутрофила (експресија нЦД64, нЦД14, нПД-Л1 и ИДН) и моноцита (експресија ХЛА-ДР, мЦД64, мЦД14, мПД-Л1) као и међусобни односи неутрофила, моноцита, тромбоцита и лимфоцита (МПВ/Тр, НЛ, МЛ, ТЛ) у крви критично оболелих са секундарном сепсом корелирају са врстом бактеријског проузроковача (Грам-позитивне и Грам-негативне бактерије), основним обољењем које је довело до секундарне сепсе (панкреатитис, перитонитис, траума) и исходом (преживео, умро).

За проверу хипотезе дефинисани су следећи **циљеви истраживања**:

1. Испитати фенотипске карактеристике и активациони статус неутрофила и моноцита у крви критично оболелих од секундарне сепсе и здравих контролних добровољаца.
2. Испитати повезаност активационог статуса неутрофила и моноцита у крви критично оболелих од секундарне сепсе са врстом бактеријског проузроковача (Грам-позитивне и Грам-негативне бактерије), основним обољењем које је довело до секундарне сепсе (панкреатитис, перитонитис, траума) и исходом (преживео, умро) првог (дан постављања дијагнозе) и петог дана.
3. Испитати повезаност међусобних односа неутрофила, моноцита, тромбоцита и лимфоцита (МПВ/Тр, НЛ, МЛ, ТЛ) у крви критично оболелих од секундарне сепсе са врстом бактеријског проузроковача (Грам-позитивне и Грам-негативне бактерије), основним обољењем које је довело до секундарне сепсе (панкреатитис, перитонитис, траума), и исходом (преживео, умро) првог дана.
4. Испитати повезаност параметара инфламаторног одговора (пресепсин, прокалцитонин, Ц-реактивни протеин, МПВ) као и вредности лактата са исходом (преживео, умро) критично оболелих од секундарне сепсе првог, трећег и петог дана.