

5  
6  
7  
8  
9  
10 **IZVEŠTAJ O OCENI ZAVRŠENE DOKTORSKE DISERTACIJE**

11  
12  
13  
14  
15 **I PODACI O KOMISIJI:**

16  
17 **1. Datum i naziv organa koji je imenovao komisiju:**

18 14.02.2018.

19 Nastavno-naučno veće Fakulteta veterinarske medicine Univerziteta u Beogradu

20  
21 **2. Sastav komisije sa naznakom imena i prezimena svakog člana, zvanja, naziva uže**  
22 **naučne oblasti za koju je izabran u zvanje, godinom izbora u zvanje i naziv fakulteta,**  
23 **ustanove u kojoj je član komisije zaposlen:**

24 Dr Mirjana Lazarević Macanović, vanredni profesor, Radiološka ultrazvučna i  
25 endoskopska dijagnostika, 2014, Katedra za radiologiju i radijacionu higijenu, Fakultet  
26 veterinarske medicine Univerziteta u Beogradu

27 Dr Zorana Oreščanin Dušić, viši naučni saradnik, Fiziologija, 2014, Odeljenje za fiziologiju,  
28 Institut za biološka istraživanja „Siniša Stanković” Univerziteta u Beogradu

29 Dr Nikola Krstić, redovni profesor, Radiološka ultrazvučna i endoskopska dijagnostika,  
30 2008, Katedra za radiologiju i radijacionu higijenu, Fakultet veterinarske medicine  
31 Univerziteta u Beogradu

32 Dr Duško Blagojević, naučni savetnik, Fiziologija, 2007, Odeljenje za fiziologiju, Institut za  
33 biološka istraživanja „Siniša Stanković” Univerziteta u Beogradu

34 Dr Olivera Ciraj Bjelac, naučni savetnik, Zaštita od zračenja, 2014, Laboratorija za zaštitu  
35 od zračenja i zaštitu životne sredine, Institut za nuklearne nauke Vinča Univerziteta u  
36 Beogradu; redovni profesor, Nuklearna tehnika, 2017, Katedra za mikroelektroniku i  
37 tehničku fiziku, Elektrotehnički fakultet Univerziteta u Beogradu

38 **II PODACI O KANDIDATU:**

39  
40 **1. Ime, ime jednog roditelja, prezime:**

41 Marko, Branko, Mitrović

42 **2. Datum rođenja, opština, Republika:**

43 01.07.1987, Beograd, Savski venac, Srbija

44 **3. Datum odbrane, mesto i naziv magistarske teze\*:**

45  
46 **4. Naučna oblast iz koje je stečeno akademsko zvanje magistra nauka\*:**

47  
48 **III NASLOV DOKTORSKE DISERTACIJE:**

49 Uticaj apsorbovane doze zračenja na stepen oksidativnog stresa u organima kunića nakon  
50 kompjuterizovane tomografije obavljene upotrebom različitih parametara snimanja

51

1 **IV PREGLED DOKTORSKE DISERTACIJE (navesti broja strana poglavlja, slika, šema,**  
2 **grafikona i sl.):**

3 Doktorska disertacija kandidata Marka Mitrovića napisana je na 189 strana i sadrži sledeća  
4 poglavlja: Uvod (3 strane), Pregled literature (25 strana), Cilj i zadaci rada (2 strane), Materijal  
5 i metode rada (14 strana), Rezultati rada (88 strana), Diskusija (20 strana), Zaključci  
6 (4 strane), Spisak literature (15 strana) i Prilog (18 strana). Naslovna strana na srpskom i  
7 engleskom jeziku, podaci o komisiji, zahvalnica, kratak sadržaj na srpskom i engleskom  
8 jeziku, kao i sadržaj disertacije i spisak skraćenica nalaze se na samom početku i obuhvataju  
9 16 strana. Na kraju disertacije su na 4 strane izneti biografski podaci kandidata, kao i izjava o  
10 autorstvu, izjava o istovetnosti štampane i elektronske verzije doktorskog rada i izjava o  
11 korišćenju. U disertaciji se nalazi 8 slika (1 u poglavlju Materijal i metode rada i 7 u poglavlju  
12 Rezultati rada), 20 tabela (2 u poglavlju Rezultati rada i 18 u poglavlju Prilog) i 95 grafikona  
13 (svi u poglavlju Rezultati rada).

14 **V VREDNOVANJE POJEDINIH DELOVA DOKTORSKE DISERTACIJE (dati kratak opis**  
15 **svakog poglavlja disertacije: uvoda-do 250 reči, pregleda literature-do 500 reči, cilja i**  
16 **zadataka istraživanja-nije ograničeno, materijal i metoda – nije ograničeno, rezultata –**  
17 **nije ograničeno, diskusije-do 100 reči, spiska referenci-navesti broj referenci u**  
18 **doktorskoj disertaciji):**

19 U **Uvodu** doktorske disertacije je ukazano na sve učestaliju primenu kompjuterizovane  
20 tomografije (CT) u veterinarskoj kliničkoj praksi i istaknut je veliki dijagnostički potencijal ove  
21 metode. Međutim, pored opisanih kvaliteta ovog dijagnostičkog postupka, navedeni su podaci  
22 o značajnom radijacionom opterećenju jedinki tokom CT snimanja. Tako je ukazano na  
23 činjenicu da doze zračenja koje pacijent primi prilikom kompjuterizovane tomografije mogu biti  
24 i nekoliko stotina puta veće od doza primljenih tokom konvencionalne rendgenografije.  
25 S obzirom na to da apsorbovana doza zračenja prilikom CT pregleda zavisi od brojnih faktora  
26 koji su često pod direktnom kontrolom radiologa, oni bi trebalo da budu izabrani prema  
27 potrebama samog pregleda. Upravo iz tog razloga je u uvodu razmotrena mogućnost  
28 optimizacije ovog dijagnostičkog postupka u cilju poboljšanja kvaliteta dobijene slike uz  
29 izlaganje pacijenata minimalnom radijacionom opterećenju.

30 Pored navedenog istaknuto je da doze zračenja apsorbovane tokom CT pregleda kod  
31 pacijenata imaju za posledicu razvoj stohastičkih efekata, a jedan od najčešćih podrazumeva  
32 stvaranje hidroksilnih radikala koji nastaju prilikom interakcije x-zraka sa molekulima vode.  
33 U skladu sa usvojenom hipotezom o linearnoj korelaciji doza-efekat, bez utvrđenog „praga”  
34 (*eng. Linear No-Threshold model - LNT*), verovatnoća pojave stohastičkih efekata linearno  
35 raste sa povećanjem doze zračenja, pa ne postoji „prag” doze iznad koga se povećava rizik  
36 od njihovog nastanka, već se oni mogu javiti pri minimalnim radijacionim opterećenjima.  
37 Imajući u vidu navedene podatke, u uvodu je istaknut značaj ustanovljavanja stepena  
38 oksidativnog stresa u organima kunića nakon kompjuterizovane tomografije, s obzirom na  
39 činjenicu da su literaturni podaci koji se odnose na ovu problematiku prilično oskudni.

40 Poglavlje **Pregled literature** podeljeno je na devet potpoglavlja. U prvom potpoglavlju opisani  
41 su osnovni principi kompjuterizovane tomografije, dok je u drugom objašnjen uticaj pojedinih  
42 parametara snimanja (jačina struje, napon, vreme ekspozicije, faktor proreda i veličina  
43 pregledane regije) na vrednost apsorbovane doze zračenja. Trećim potpoglavljem su  
44 obuhvaćene različite dozimetrijske veličine kao što su: ekspoziciona, apsorbovana,  
45 ekvivalentna i efektivna doza zračenja, kao i CT dozni indeks – *engl. Computed Tomography*  
46 *Dose Index (CTDI)* i proizvod doze i dužine skenirane regije – *engl. Dose Length Product*  
47 *(DLP)*. U četvrtom potpoglavlju izneti su podaci koji se odnose na primenu različitih tipova  
48 „fantomata” u dozimetriji čiji je osnovni zadatak da, na što realniji način, imitiraju telo pacijenta i  
49 da simuliraju prolazak x-zraka u smislu njihove apsorpcije i rasejanja, što omogućava merenje  
50 i proračun doza u uslovima koji na zadovoljavajućem nivou reflektuju kliničku praksu.  
51 Peto potpoglavlje je posvećeno radiosenzitivnosti pojedinih tkiva i organa, a šesto  
52 oksidativnom stresu kao poremećaju ravnoteže oksido-redukcionih procesa u organizmu koji  
53 nastaje zbog prekomernog stvaranja slobodnih radikala, a koji ćelijski homeostatski  
54 mehanizmi nisu u stanju da neutrališu. U okviru ovog potpoglavlja posebno je istaknuta uloga  
55 x-zračenja u nastanku ovog fenomena. U sedmom potpoglavlju opisani su mehanizmi  
56 antioksidativne zaštite enzimskog i neenzimskog tipa, sa posebnim osvrtom na četiri enzima  
57 koji se smatraju ključnim u antioksidativnoj odbrani sisara i to su: superoksid-dismutaza  
58 (SOD), katalaza (CAT), glutation-peroksidaza (GSH-Px) i glutation-reduktaza (GR). Osnovni

1 zadatak navedenih enzima koji predstavljaju deo antioksidativnog sistema ćelije jeste  
2 vezivanje slobodnih radikala i njihovo prevođenje u manje toksična ili netoksična jedinjenja.  
3 Uloga ovih enzima detaljno je opisana, a navedeni su i literaturni podaci koji se odnose na  
4 promenu njihove aktivnosti kod pacijenata jednokratno izlaganih niskim dozama x-zračenja  
5 koje se koriste u dijagnostičkoj radiologiji. Kako je tokom izvođenja CT pregleda u  
6 veterinarskoj medicini primena opšte anestezije neophodna jer ona ima za cilj minimiziranje  
7 pokreta životinje tokom snimanja, u osmom potpoglavlju je opisan uticaj različitih anestetika  
8 na parametre oksidativnog stresa. Iako se, prema literaturnim navodima, pri anesteziranju  
9 glodara najbolji rezultati postižu upotrebom ketamin-hidrohlorida uz premedikaciju  
10 ksilazin-hidrohloridom, ne postoje podaci o uticaju ovih sredstava na promenu oksidativnog  
11 statusa kunića, ali su opisani njihovi efekti na oksidativni status drugih životinjskih vrsta. Na  
12 samom kraju, u devetom potpoglavlju, izneti su navodi iz literature koji se odnose na  
13 radijacioni hormezis pod kojim se podrazumeva fiziološka adaptivna reakcija organizma na  
14 poremećaj homeostaze izazvan delovanjem blagog stresogenog uticaja tokom ograničenog  
15 vremenskog perioda. Podaci koji se odnose na fenomen radijacionog hormezisa prilično su  
16 oprečni. Pojedini autori ukazuju na njegovo postojanje koje se ogleda u pozitivnim efektima  
17 niskih doza jonizujućeg zračenja na stimulisanje imunoloških funkcija (sinteza IL-10 i IL-12,  
18 povećanje aktivnosti limfocita, NK ćelija i makrofaga). Pored toga, kod određenih životinjskih  
19 vrsta (miševi) je nakon ozračivanja niskim dozama x-zračenja ustanovljen usporen rast  
20 tumora, njihova nekroza i sprečavanje razvoja metastaza. Nasuprot ovome, neki autori ističu  
21 kancerogene efekte niskih doza x-zračenja, navodeći podatak da se 1,5-2% svih  
22 djagnostikovanih tumora dovodi u vezu sa prethodno obavljenim CT pregledima.

23 Osnovni **Cilj rada** je podrazumevao ispitivanje korelacije između apsorbovanih doza zračenja  
24 i stepena aktivnosti antioksidativnih enzima u organima eksperimentalnih kunića nakon CT  
25 pregleda obavljenog pri različitim radijacionim opterećenjima usled izbora različitih  
26 parametara snimanja (vrednosti napona i jačine struje u rendgenskoj cevi).

27 Da bi se realizovao zadati cilj postavljeni su sledeći **istraživački zadaci**:

- 28 1. Pregled reprezentativnog kunića metodom kompjuterizovane tomografije na osnovu  
29 kojeg će biti izrađen njegov voksel fantom.
- 30 2. Izrada voksel fantoma reprezentativnog kunića.
- 31 3. Simulacija uslova snimanja eksperimentalnih životinja na voksel fantomu kunića i  
32 izračunavanje apsorbovanih doza zračenja u ispitivanim organima pri različitom  
33 radijacionom opterećenju.
- 34 4. Pregled eksperimentalnih kunića metodom kompjuterizovane tomografije uz primenu  
35 različitog radijacionog opterećenja unutar oglednih grupa usled izbora različitih  
36 parametara snimanja (vrednosti napona i jačine struje u rendgenskoj cevi).
- 37 5. Žrtvovanje eksperimentalnih životinja, uzorkovanje krvi, egzenteracija organa (mozga,  
38 pluća, srca, jetre, slezine, bubrega, tankog creva i semenika) i merenje njihove mase.
- 39 6. Priprema uzoraka krvi i organa za laboratorijsku analizu i određivanje stepena  
40 aktivnosti antioksidativnih enzima u njima.
- 41 7. Utvrđivanje stepena korelacije između vrednosti apsorbovanih doza zračenja i  
42 stepena aktivnosti antioksidativnih enzima u ispitivanim organima kunića pri upotrebi  
43 različitih parametara snimanja, odnosno pri različitom radijacionom opterećenju.

44 U poglavlju **Materijal i metode rada** detaljno su opisani uslovi držanja eksperimentalnih  
45 životinja, kao i metode rada koje su bile primenjene tokom ogleda. Sprovođenje ogleda  
46 odobreno je Rešenjem Ministarstva poljoprivrede i zaštite životne sredine – Uprave za  
47 veterinu broj 323-07-03455/2015-05/5.

48 Eksperiment je obavljen na 66 mužjaka novozelandskog belog kunića (*Oryctolagus*  
49 *cuniculus*), prosečne starosti 8-9 meseci, telesne mase 2500-3000 g. Životinje su bile  
50 pojedinačno smeštene u kavezima, pri standardnim uslovima držanja i nege za tu vrstu.  
51 Kunići su hranjeni *ad libitum* komercijalnom peletiranom hranom proizvođača  
52 VZ Subotica, uz slobodan pristup vodi za piće.

53

1 Ogledni kunići (66) su bili raspoređeni u jedanaest eksperimentalnih grupa sa po 6 životinja u  
2 svakoj. Životinje iz NT, A<sub>1</sub> i A<sub>2</sub> grupe nisu bile izlagane zračenju (kontrolne grupe). Kunići iz  
3 NT grupe (netretirane životinje) su bili žrtvovani odmah, dok su kunići iz A<sub>1</sub> i A<sub>2</sub> grupe pre  
4 žrtvovanja biti anestezirani upotrebom ketamin-hidroklorida (Ketamidol 10%, proizvođač  
5 Richter Pharma, Austia) koji je aplikovan i.m. u dozi od 35 mg/kg telesne mase. Anesteziji je  
6 prethodila premedikacija u vidu i.m. aplikacije ksilazin-hidroklorida (Xylased, proizvođač  
7 Bioveta, Czech Republic) u dozi od 5 mg/kg. Životinje iz A<sub>1</sub> grupe su bile žrtvovane nakon dva  
8 sata, a životinje iz A<sub>2</sub> grupe nakon 7 dana od primenjene anestezije, sa ciljem da se ustanovi  
9 njen uticaj na parametre oksidativnog stresa u krvi (eritrocitima), mozgu, plućima, srcu, jetri,  
10 slezini, bubrezima, tankom crevu i semenicama.

#### 11 Snimanje životinja metodom kompjuterizovane tomografije (CT)

12 Životinje iz preostalih osam grupa su najpre anestezirane kako bi se obezbedilo njihovo  
13 mirovanje tokom CT pregleda koji je bio obavljen uz primenu različitih parametara snimanja u  
14 smislu variranja vrednosti napona (U) i jačine struje (I) u rendgenskoj cevi, uz konstantno  
15 vreme ekspozicije (t<sub>e</sub>) i istovetnu debljinu preseka (T).

16 Sva snimanja su izvršena na jednoslajsnom uređaju za kompjuterizovanu tomografiju  
17 SOMATOM AR STAR (Siemens Medical Systems) pod sledećim uslovima:

- 18 – I<sub>1</sub> i I<sub>2</sub> grupa: U 110 kV; I 63 mA; t<sub>e</sub> 1 s; T 10 mm
- 19 – II<sub>1</sub> i II<sub>2</sub> grupa: U 130 kV; I 63 mA; t<sub>e</sub> 1 s; T 10 mm
- 20 – III<sub>1</sub> i III<sub>2</sub> grupa: U 110 kV; I 105 mA; t<sub>e</sub> 1 s; T 10 mm
- 21 – IV<sub>1</sub> i IV<sub>2</sub> grupa: U 130 kV; I 105 mA; t<sub>e</sub> 1 s; T 10 mm

22 Životinje iz I<sub>1</sub>, II<sub>1</sub>, III<sub>1</sub> i IV<sub>1</sub> grupe su bile žrtvovane dva sata nakon snimanja, dok su kunići iz  
23 I<sub>2</sub>, II<sub>2</sub>, III<sub>2</sub> i IV<sub>2</sub> grupe žrtvovani nakon sedam dana. Neposredno po žrtvovanju, od svih  
24 životinja je prikupljan biološki materijal (uzorci krvi, mozga, pluća, srca, jetre, slezine,  
25 bubrega, tankog creva i semenika) u kojima su praćeni parametri oksidativnog stresa.

#### 26 Konstruisanje voksel fantoma kunića

27 U cilju izrade voksel fantoma obavljena je kompjuterizovana tomografija celog tela  
28 reprezentativnog kunića pri upotrebi sledećih parametara snimanja: U 110 kV; I 63 mA;  
29 t<sub>e</sub> 1 s; T 5 mm. U sklopu pregleda je načinjeno 146 preseka, a na svakom od njih su, pomoću  
30 softvera za obradu slike IMAGE J, markirani svi ispitivani organi koji su zatim pretvoreni u  
31 voksel geometriju, pri čemu su dimenzije pojedinačnih voksel elemenata iznosile  
32 (0,0375 x 0,0375 x 0,5) cm<sup>3</sup>. Zatim je svakom organu dodeljen određeni identifikacioni broj i  
33 uneti su podaci koji se odnose na njegovu gustinu i broj voksel (ICRP 110, 2009). Spajanjem  
34 dobijenih preseka tela napravljen je voksel model (fantom) u okviru koga se jasno  
35 diferenciraju markirani organi, a koji je u daljem postupku korišćen za simulaciju različitih  
36 parametara snimanja.

#### 37 Simulacija različitih parametara snimanja

38 Za potrebe simulacije korišćeni su podaci o skeneru SOMATOM AR Star (Siemens Medical  
39 Systems, Germany) i odgovarajući 3D voksel fantom dobijen na osnovu CT snimaka  
40 reprezentativnog kunića. Svim vokselima u regionu od interesa pripisane su osobine  
41 određenih tkiva u smislu gustine i masenog atenuacionog koeficijenta, a tokom simulacije  
42 transporta fotona u njima je registrovana deponovana energija. Pre postupka simulacije  
43 definisani su odgovarajući parametri relevantni za dati tip skenera (širina zračnog snopa –  
44 eng. pencil beam, prečnik otvora gentryja i karakteristike zračnog spektra). Za generisanje  
45 spektara x-zračenja različitih energija upotrebljen je softver SEPC78 (Institute of Physics and  
46 Engineering in Medicine – IPEM), a oni su potom inkorporisani u input fajl softvera MCNP5/x  
47 (Monte Carlo Neutron Particle Transport Code).

48 Apsorbovana doza zračenja u voksel elementima organa kunića određena je pomoću  
49 poznate veze fluensa fotona i parametara snimanja (kombinacije napona, jačine struje i  
50 vremena ekspozicije). Ukupna doza za svaki pojedinačni organ dobijena je sumiranjem  
51 apsorbovanih doza u svim vokselima koji mu pripadaju.

52 U cilju postizanja što veće pouzdanosti rezultata merenja (nepreciznost manja od 1%, a samo  
53 u nekim slučajevima oko 5%), primenjeno je 10<sup>7</sup> zahtevnih simulacija za čije obavljanje je bilo  
54 potrebno veoma dugo kompjutersko vreme koje je iznosilo oko 4000 minuta. S obzirom na

1 činjenicu da veliki broj vokseli zahteva korišćenje računarskog hardvera povećanog  
2 kapaciteta, masivne simulacije su izvršene na klasteru AEGIS04-KG  
3 (<http://www.aegis.rs/infrastructure/>), koji je sastavni deo Evropske mreže ITERATIVE-EGI  
4 (<http://www.egi.eu/>).

#### 5 Procena stepena oksidativnog stresa

6 U cilju procene stepena oksidativnog stresa, u uzorcima krvi (eritrocita), mozga, pluća, srca,  
7 jetre, slezine, bubrega, tankog creva i semenika određivana je aktivnost sledećih enzima:  
8 superoksid dismutaze (SOD), mangan superoksid dismutaze (MnSOD), bakar-cink  
9 superoksid dismutaze (CuZnSOD), katalaze (CAT), glutation peroksidaze (GSH-Px) i  
10 glutation reduktaze (GR). Procena aktivnosti navedenih enzima je vršena:

- 11 – Adrenalinskom metodom (Misra i Fridowich, 1972) za određivanje ukupne aktivnosti  
12 superoksid dismutaze (SOD), mangan superoksid dismutaze (MnSOD) i bakar-cink  
13 superoksid dismutaze (CuZnSOD);
- 14 – Metodom po Beutrelor-u (1982), za određivanje aktivnosti katalaze (CAT);
- 15 – Metodom po Paglia-i i Valentine-u (1967), za određivanje vrednosti glutation  
16 peroksidaze (GSH-Px) i
- 17 – Metodom po Glatzel-u (1974) za određivanje vrednosti glutation reduktaze (GR).

#### 18 Statistička obrada podataka

- 19 – Rezultati merenja aktivnosti ispitivanih antioksidativnih enzima prikazani su  
20 metodama deskriptivne statistike (srednja vrednost ± standardna devijacija, n – broj  
21 merenja).
- 22 – Efekti tretmana su procenjivati multifaktorijalnom analizom varijanse (ANOVA) sa  
23 nivoom značajnosti  $p \leq 0,05$ .
- 24 – Za poređenje rezultata merenja između pojedinih grupa korišćen je Post Hoc Tukey's  
25 LSD test (nivo značajnosti  $p < 0,05$ ) u zavisnosti od nivoa značajnosti izraženog  
26 ANOVA analizom.

27 U poglavlju **Rezultati**, aktivnost svih ispitivanih enzima u tkivima je izražena u  
28 jed./mg proteina, a u eritrocitima u jed./g hemoglobina.

29 U uzorcima mozga kunića, 2 sata nakon aplikacije anestezije, primenom Post Hoc Tukey's  
30 LSD testa, uočeno je statistički značajno povećanje aktivnosti određenih enzima u odnosu na  
31 njihovu aktivnost kod neanesteziranih jedinki i to: CuZnSOD ( $6,36 \pm 2,12$  vs  $3,77 \pm 0,87$ ;  
32  $p < 0,05$ ), MnSOD ( $1,47 \pm 0,35$  vs  $0,87 \pm 0,26$ ;  $p < 0,01$ ) i GR ( $53,01 \pm 8,91$  vs  $42,63 \pm 2,19$ ;  $p < 0,05$ ).  
33 Nakon 7 dana od primene anestezije, jedino je aktivnost MnSOD bila statistički značajno veća  
34 u odnosu na aktivnost ovog enzima kod neanesteziranih životinja ( $1,73 \pm 0,25$  vs  $0,87 \pm 0,26$ ;  
35  $p < 0,001$ ).

36 Nakon 2 sata od CT snimanja uočeno je statistički značajno smanjenje aktivnosti ispitivanih  
37 enzima u odnosu na njihove vrednosti registrovane kod anesteziranih jedinki koje nisu izlagane  
38 x-zračenju. Tako je, pri apsorbovanoj dozi od 15,3 mGy, utvrđen pad aktivnosti MnSOD  
39 ( $0,67 \pm 0,35$  vs  $1,47 \pm 0,35$ ;  $p < 0,01$ ), dok je pri dozi od 25,6 mGy ustanovljeno smanjenje  
40 aktivnosti CuZnSOD ( $4,49 \pm 1,41$  vs  $6,36 \pm 2,12$ ;  $p < 0,01$ ), GR ( $38,56 \pm 4,33$  vs  $53,01 \pm 8,91$ ;  $p < 0,05$ )  
41 i CAT ( $0,45 \pm 0,11$  vs  $1,09 \pm 0,25$ ;  $p < 0,05$ ). Nakon 7 dana od CT pregleda, statistički značajan  
42 pad enzimske aktivnosti uočen je jedino u slučaju MnSOD, u poređenju aktivnošću ovog  
43 enzima izmerenom istog (7.) dana kod kontrolnih (anesteziranih) životinja koje nisu bile  
44 podvrgnute x-zračenju i to pri apsorbovanim dozama od 15,3 mGy ( $1,10 \pm 0,57$  vs  $1,73 \pm 0,25$ ;  
45  $p < 0,05$ ), 25,6 mGy ( $0,99 \pm 0,45$  vs  $1,73 \pm 0,25$ ;  $p < 0,01$ ), 37,8 mGy ( $0,83 \pm 0,28$  vs  $1,73 \pm 0,25$ ;  
46  $p < 0,01$ ), i 62,9 mGy ( $0,97 \pm 0,48$  vs  $1,73 \pm 0,25$ ;  $p < 0,01$ ).

47 Upotrebom ANOVA testa uočeno je da je primena veće vrednosti napona i manje jačine  
48 struje imala za posledicu veću aktivnost CuZnSOD (efekat napona,  $p < 0,05$ ; efekat jačine  
49 struje,  $p < 0,001$ ) i CAT (efekat napona,  $p < 0,001$ ; efekat jačine struje,  $p < 0,001$ ), dok je  
50 upotreba struje veće jačine uticala na pad aktivnosti GR (efekat jačine struje,  $p < 0,01$ ).

51 Primenom Post Hoc Tukey's LSD testa uočen je statistički značajan uticaj anestezije na  
52 status pojedinih ispitivanih enzima u uzorcima pluća kunića u odnosu na njihovu aktivnost kod  
53 neanesteziranih jedinki. Tako je nakon 2 sata od primene anestezije došlo do smanjenja

1 aktivnosti CAT ( $31,72 \pm 8,41$  vs  $52,84 \pm 10,87$ ;  $p < 0,05$ ), dok je nakon 7 dana registrovan porast  
2 aktivnosti GSH-Px ( $43,03 \pm 6,72$  vs  $30,63 \pm 2,51$ ;  $p < 0,01$ ) i GR ( $62,40 \pm 10,49$  vs  $47,79 \pm 6,67$ ;  
3  $p < 0,05$ ). Tokom trajanja oglada, aktivnost CuZnSOD kod anestetiziranih životinja nije pokazala  
4 statistički značajna odstupanja u odnosu na aktivnost ovog enzima kod neanestetiziranih  
5 kunića.

6 Nakon CT snimanja, pri različitim vrednostima apsorbovanih doza, u plućima nije uočena  
7 statistički značajna promena aktivnosti CuZnSOD, CAT, GSH-Px i GR u poređenju sa  
8 aktivnošću ovih enzima kod kontrolnih (anestetiziranih) jedinki koje nisu izlagane zračenju.  
9 Međutim, pri merenjima izvršenim nakon 2 sata od CT pregleda, jedino je ustanovljen porast  
10 aktivnosti MnSOD u poređenju sa aktivnošću ovog enzima kod kontrolnih kunića koji nisu bili  
11 izloženi ovom dijagnostičkom postupku i to pri apsorbovanim dozama od 16,8 mGy  
12 ( $0,35 \pm 0,12$  vs  $0,1 \pm 0,06$ ;  $p < 0,05$ ) i 28 mGy ( $0,42 \pm 0,12$  vs  $0,1 \pm 0,06$ ;  $p < 0,01$ ).

13 Pomoću ANOVA testa je ustanovljeno da je najizraženije povećanje aktivnosti MnSOD u  
14 uzorcima pluća registrovano kod kunića koji su snimani upotrebom manje vrednosti napona  
15 (efekat napona,  $p < 0,01$ ). Međutim, i pored činjenice da promena aktivnosti GSH-Px i GR kod  
16 životinja izloženih x-zračenju tokom CT snimanja nije bila statistički značajna, može se  
17 zaključiti da je generalno povećanje aktivnosti GSH-Px uzrokovano primenom struje veće  
18 jačine (efekat jačine struje,  $p < 0,05$ ), dok je primena manje vrednosti napona uticala na blaži  
19 porast aktivnosti GR (efekat napona,  $p < 0,05$ ).

20 U uzorcima srca anestetiziranih kunića, u poređenju sa neanestetiziranim jedinkama,  
21 upotrebom Post Hoc Tukey's LSD testa je uočeno samo značajno smanjenje aktivnosti CAT i  
22 to nakon 2 sata ( $41,52 \pm 10,93$  vs  $78,73 \pm 28,83$ ;  $p < 0,05$ ) i 7 dana ( $47,66 \pm 23,51$  vs  $78,73 \pm 28,83$ ;  
23  $p < 0,05$ ) od primene anestezije.

24 Nakon CT pregleda, u uzorcima srca je registrovano statistički značajano povećanje  
25 aktivnosti CuZnSOD u poređenju sa aktivnošću ovog enzima kod kontrolnih (anestetiziranih)  
26 jedinki i to 2 sata nakon snimanja, pri maksimalnoj vrednosti apsorbovane doze od 43,7 mGy  
27 ( $12,64 \pm 4,31$  vs  $6,75 \pm 2,71$ ;  $p < 0,05$ ). Rezultati ANOVA testa ukazuju na to da je na povećanje  
28 aktivnosti CuZnSOD uticalo snimanje sa većim vrednostima napona i jačine struje (interakcija  
29 napona i jačine struje,  $p < 0,05$ ).

30 U uzorcima jetre anestetiziranih kunića, u poređenju sa neanestetiziranim jedinkama,  
31 upotrebom Post Hoc Tukey's LSD testa, registrovano je statistički značajno povećanje  
32 aktivnosti CuZnSOD ( $52,53 \pm 13,28$  vs  $33,92 \pm 11$ ;  $p < 0,05$ ) i CAT ( $110,33 \pm 22,69$  vs  
33  $68,63 \pm 13,44$ ;  $p < 0,01$ ) i to samo 7 dana nakon aplikovane anestezije.

34 Kod kunića izloženih x-zračenju, uočen je jedino značajan pad aktivnosti CuZnSOD u  
35 poređenju sa aktivnošću ovog enzima kod kontrolnih (anestetiziranih) životinja i to posle  
36 7 dana od CT pregleda, pri najnižoj vrednosti apsorbovane doze od 17,2 mGy ( $30,63 \pm 3,77$  vs  
37  $52,53 \pm 13,28$ ;  $p < 0,05$ ).

38 Primenom ANOVA testa nije uočen statistiki značajan uticaj napona i jačine struje na  
39 aktivnost CuZnSOD. Međutim, iako nakon CT pregleda kunića ni pri jednoj vrednosti  
40 apsorbovane doze nije registrovana statistički značajna promena aktivnosti MnSOD u odnosu  
41 na kontrolne (anestetizirane) životinje, 7. dana od izlaganja x-zračenju je primećen generalni  
42 trend opadanja aktivnosti ovog enzima na koji je uticala veća vrednost napona (efekat  
43 napona,  $p < 0,001$ ) i manja vrednost jačine struje (efekat jačine struje,  $p < 0,05$ ). Do povećanja  
44 aktivnosti GR 7. dana nakon CT pregleda došlo je isključivo u situacijama kada je vrednost  
45 napona upotrebljenog pri snimanju bila veća (efekat napona,  $p < 0,001$ ).

46 Efekat anestezije na enzimsku aktivnost u uzorcima slezine kunića procenjivan je u odnosu  
47 na aktivnost ispitivanih enzima kod neanestetiziranih životinja upotrebom Post Hoc Tukey's  
48 LSD testa. Tako je 2 sata nakon aplikacije anestetika došlo do smanjenja aktivnosti  
49 CuZnSOD ( $4,65 \pm 1,18$  vs  $7,02 \pm 2,2$ ;  $p < 0,05$ ), kao i GR ( $32,29 \pm 4,78$  vs  $41,52 \pm 8,92$ ;  $p < 0,05$ ),  
50 dok je aktivnost GR bila smanjena i nakon 7 dana od primene anestezije u poređenju sa  
51 vrednostima registrovanim kod neanestetiziranih jedinki ( $32,11 \pm 6,64$  vs  $41,52 \pm 8,92$ ;  $p < 0,05$ ).

52 U drugom satu nakon CT pregleda uočeno je povećanje aktivnosti CuZnSOD u odnosu na  
53 aktivnost istog enzima kod kontrolnih (anestetiziranih) kunića koji nisu izlagani x-zračenju i to  
54 pri apsorbovanim dozama od 28,6 mGy ( $8,57 \pm 1,15$  vs  $4,65 \pm 1,18$ ;  $p < 0,001$ ), 30,4 mGy  
55 ( $9,05 \pm 1,23$  vs  $4,65 \pm 1,18$ ;  $p < 0,001$ ) i 47,7 mGy ( $7,27 \pm 0,75$  vs  $4,65 \pm 1,18$ ;  $p < 0,05$ ). Aktivnost

1 GR je nakon 2 sata od CT snimanja takođe bila povećana u odnosu na njenu vrednost kod  
2 kontrolnih (anesteziranih) jedinki i to pri dozama od 28,6 mGy ( $55,71 \pm 12,95$  vs  $32,29 \pm 4,78$ ;  
3  $p < 0,001$ ) i 30,4 mGy ( $58,22 \pm 4,41$  vs  $32,29 \pm 4,78$ ;  $p < 0,001$ ). Sedmog dana nakon CT pregleda  
4 registrovano je povećanje aktivnosti GSH-Px u odnosu na aktivnost ovog enzima kod  
5 kontrolnih (anesteziranih) kunića i to pri najmanjoj apsorbiranoj dozi od 18,2 mGy  
6 ( $30,25 \pm 9,50$  vs  $17,21 \pm 1,81$ ;  $p < 0,01$ ). Pored toga, ustanovljeno je i povećanje aktivnosti  
7 CuZnSOD u odnosu na njegovu aktivnost u kontrolnoj grupi anesteziranih životinja i to pri  
8 maksimalnoj apsorbiranoj dozi od 47,7 mGy ( $9,38 \pm 1,18$  vs  $5,93 \pm 0,82$ ;  $p < 0,01$ ). Značajno  
9 povećanje aktivnosti GR 7. dana nakon izlaganja x-zračenju u odnosu na aktivnost GR kod  
10 kontrolnih jedinki registrovano je i pri apsorbiranim dozama od 28,6 mGy ( $49,47 \pm 7,85$  vs  
11  $32,11 \pm 6,64$ ;  $p < 0,05$ ), 30,4 mGy ( $60,82 \pm 10,29$  vs  $32,11 \pm 6,64$ ;  $p < 0,001$ ) i 47,7 mGy  
12 ( $49,35 \pm 6,36$  vs  $32,11 \pm 6,64$ ;  $p < 0,05$ ). Za razliku od pomenutih enzima, aktivnosti MnSOD i  
13 CAT se nisu menjale pod uticajem x-zračenja.

14 Primenom ANOVA testa učeno je da su različiti parametri snimanja imali značajan uticaj na  
15 aktivnost pojedinih enzima. Tako je primena struje veće jačine dovela do statistički značajnog  
16 povećanja aktivnosti CuZnSOD (efekat jačine struje,  $p < 0,01$ ) i GR (efekat jačine struje,  
17  $p < 0,001$ ), dok je na povećanje aktivnosti CuZnSOD uticala i primena veće vrednosti napona  
18 (efekat napona,  $p < 0,001$ ).

19 U uzorcima bubrega anesteziranih kunića, primenom Post Hoc Tukey's LSD testa, nije  
20 uočena promena enzimске aktivnosti. Nakon 7 dana od CT pregleda ustanovljen je statistički  
21 značajan porast aktivnosti GR u poređenju sa aktivnošću ovog enzima kod kontrolnih  
22 (anesteziranih) jedinki i to samo pri apsorbiranoj dozi od 34,9 mGy ( $72,04 \pm 24,41$  vs  
23  $35,98 \pm 26,37$ ;  $p < 0,05$ ). Iako statistički značajne promene aktivnosti CuZnSOD, MnSOD, CAT i  
24 GSH-Px nisu zabeležene kod životinja izloženih delovanju x-zračenja, ANOVA testom je  
25 ustanovljeno da je na generalni porast aktivnosti GSH-Px i GR uticala primena veće vrednosti  
26 napona tokom snimanja (efekat napona,  $p < 0,001$  i  $p < 0,05$  pojedinačno).

27 U semenicima kunića je, primenom Post Hoc Tukey's LSD testa, uočen porast aktivnosti  
28 MnSOD 7. dana nakon primene anestezije, u poređenju sa izmerenim aktivnostima ovog  
29 enzima kod kontrolnih neanesteziranih jedinki ( $1,45 \pm 0,24$  vs  $0,96 \pm 0,26$ ;  $p < 0,01$ ).

30 Nakon 2 sata od izlaganja x-zračenju, u semenicima kunića je uočeno povećanje aktivnosti  
31 CAT u poređenju sa aktivnošću ovog enzima kod kontrolnih (anesteziranih) životinja, ali samo pri  
32 apsorbiranoj dozi od 29,2 mGy ( $5,81 \pm 1,39$  vs  $3,16 \pm 0,53$ ;  $p < 0,01$ ). Kod jedinki podvrgnutih  
33 CT pregledu je nakon 7 dana došlo je do smanjenja enzimске aktivnosti u odnosu na  
34 kontrolne (anestezirane) kuniće. Tako je, pri apsorbiranoj dozi od 17,5 mGy registrovan pad  
35 aktivnosti CuZnSOD ( $17,88 \pm 2,49$  vs  $37,87 \pm 11,38$ ;  $p < 0,01$ ) i GR ( $45,34 \pm 8,50$  vs  $69,93 \pm 12,57$ ;  
36  $p < 0,05$ ), a pri dozi od 27,8 mGy uočeno je smanjenje aktivnosti GSH-Px ( $15,66 \pm 2,27$  vs  
37  $30,28 \pm 9,93$ ;  $p < 0,01$ ) i GR ( $43,25 \pm 5$  vs  $69,93 \pm 12,57$ ;  $p < 0,01$ ). Sedmog dana nakon izlaganja  
38 zračenju smanjenje aktivnosti MnSOD je uočeno pri svim vrednostima apsorbiranih doza:  
39 17,5 mGy ( $0,68 \pm 0,16$  vs  $1,45 \pm 0,24$ ;  $p < 0,001$ ), 27,8 mGy ( $0,55 \pm 0,11$  vs  $1,45 \pm 0,24$ ;  $p < 0,001$ ),  
40 29,2 mGy ( $0,95 \pm 0,40$  vs  $1,45 \pm 0,24$ ;  $p < 0,01$ ) i 46,3 mGy ( $0,81 \pm 0,24$  vs  $1,45 \pm 0,24$ ;  $p < 0,001$ ).

41 Pomoću ANOVA testa ustanovljeno je da je na pad aktivnosti MnSOD i GSH-Px uticala  
42 primena veće vrednosti napona (efekat napona  $p < 0,01$  i  $p < 0,05$ , pojedinačno) i manje  
43 vrednosti jačine struje (efekat jačine struje,  $p < 0,05$  i  $p < 0,05$ , pojedinačno), dok je smanjenje  
44 aktivnosti GR zabeleženo pri upotrebi struje manje jačine (efekat jačine struje,  $p < 0,001$ ).

45 Upotrebom Post Hoc Tukey's LSD testa je u uzorcima tankog creva kunića, 2 sata nakon  
46 primene anestezije, uočen je značajan porast aktivnosti CAT u poređenju sa njenom  
47 vrednošću kod neanesteziranih jedinki ( $26,75 \pm 3,49$  vs  $19,66 \pm 3,78$ ;  $p < 0,01$ ), dok drugi  
48 ispitivani enzimi nisu menjali svoju aktivnost pod uticajem anestetika.

49 U uzorcima tankog creva kunića izloženih delovanju x-zračenja je, u odnosu na kontrolne  
50 (anestezirane) životinje, nakon 2 sata od CT snimanja došlo do povećanja aktivnosti  
51 CuZnSOD pri dozama izlaganja od 25,2 mGy ( $15,52 \pm 2,54$  vs  $6,1 \pm 1,61$ ;  $p < 0,05$ ), i 29,8 mGy  
52 ( $21,79 \pm 8,8$  vs  $6,1 \pm 1,61$ ;  $p < 0,001$ ), dok je aktivnost MnSOD porasla pri dozama izlaganja od  
53 17,9 mGy ( $1,34 \pm 0,35$  vs  $0,48 \pm 0,08$ ;  $p < 0,001$ ) i 42,1 mGy ( $1,21 \pm 0,23$  vs  $0,48 \pm 0,08$ ;  $p < 0,001$ ).  
54 Nakon 7 dana od CT pregleda, pri dozi izlaganja od 25,2 mGy registrovano je povećanje  
55 aktivnosti CuZnSOD ( $27,88 \pm 10,66$  vs  $4,84 \pm 1,81$ ;  $p < 0,001$ ), dok je pri dozi izlaganja od  
56 29,8 mGy zabeležena povećana aktivnosti GSH-Px ( $96,13 \pm 17,5$  vs  $26,32 \pm 3,38$ ;  $p < 0,001$ ) i  
57 GR ( $98,02 \pm 14,03$  vs  $63,58 \pm 11,32$ ;  $p < 0,05$ ).

1 Pomoću ANOVA testa je ustanovljeno da je veća vrednost napona uticala na porast aktivnosti  
2 CuZnSOD (efekat napona,  $p < 0,01$ ), dok je do porasta GSH-Px došlo nakon primene manje  
3 vrednosti napona (efekat napona  $p < 0,001$ ) i struje veće jačine (efekat jačine struje  $p < 0,001$ ).  
4 Kod ostalih enzima nije uočen jasan utican napona ili jačine struje na njihovu aktivnost.

5 Nakon upotrebe anestezije, u uzorcima eritrocita kunića pomoću Post Hoc Tukey's LSD testa  
6 nije uočeno statistički značajno odstupanje aktivnosti ispitivanih enzima u poređenju njihovom  
7 aktivnošću kod neanesteziranih životinja.

8 Međutim, u eritrocitima kunića je nakon 2 sata od CT pregleda, pri dozi izlaganja od  
9 29,8 mGy, u odnosu na kontrolne (anestezirane) jedinice, zabeleženo smanjenje aktivnosti  
10 GSH-Px ( $48,21 \pm 10,59$  vs  $68,24 \pm 9,25$ ;  $p < 0,01$ ) i istovremeni porast aktivnosti GR  
11 ( $372,85 \pm 63,71$  vs  $232,65 \pm 19,78$ ;  $p < 0,01$ ). Pri merenjima koja su vršena nakon 7 dana od  
12 izlaganja zračenju, uočen je samo porast aktivnosti GR u odnosu na aktivnost ovog enzima  
13 kod kontrolnih (anesteziranih) životinja ( $372,01 \pm 95,94$  vs  $237,58 \pm 66,16$ ;  $p < 0,01$ ) i to pri  
14 najvišoj dozi izlaganja od 42,1 mGy.

15 Primenom ANOVA testa je ustanovljeno je da je na povećanje aktivnosti GR uticala primena  
16 veće jačine struje tokom CT pregleda (efekat jačine struje,  $p < 0,05$ ).

17 U poglavlju **Diskusija**, su detaljno razmotreni dobijeni rezultati, poređenjem aktivnosti  
18 antioksidativnih enzima u krvi (eritrocitima) i pojedinim organima, prvenstveno u odnosu na  
19 različite apsorbovane doze zračenja i vreme proteklo od izlaganja x-zračenju. Osim ove  
20 analize, rezultati istraživanja su upoređeni sa podacima do kojih su došli drugi autori i koji su  
21 izneti u dostupnoj literaturi.

22 U poglavlju **Spisak literature** iznete su 144 bibliografske jedinice.

23 Poglavlje **Prilog** sadrži 18 tabela u kojima je dat prikaz pojedinačnih vrednosti enzimske  
24 aktivnosti u uzorcima organa eksperimentalnih kunića, kao i prikaz srednjih vrednosti po  
25 eksperimentalnim grupama sa izračunatim standardnim devijacijama.

## 27 **VI ZAKLJUČCI ISTRAŽIVANJA (navesti zaključke koji su prikazani u doktorskoj** 28 **disertaciji):**

29 Na osnovu rezultata, postignutih tokom ovog ispitivanja, izvedeni zaključci su podeljeni u dve  
30 celine.

### 31 Efekti anestezije i CT snimanja na antioksidativni status u ispitivanim organima kunića:

- 32 1. Anestezija utiče na aktivnost antioksidativnih enzima u organima kunića i taj efekat je  
33 tkivno specifičan. Primena ketamin-hidrohlorida i ksilazin-hidrohlorida je dovela do  
34 statistički značajne promene aktivnosti antioksidativnih enzima u mozgu (povećanje  
35 CuZnSOD, MnSOD i GR), plućima (povećanje GSH-Px i GR i smanjenje CAT), srcu  
36 (smanjenje CAT), jetri (povećanje CuZnSOD i CAT), slezini (smanjenje CuZnSOD i GR),  
37 semenicima (povećanje MnSOD) i tankom crevu (povećanje CAT). U bubrezima i  
38 eritrocitima kunića, nisu registrovana statistički značajna odstupanja u aktivnosti  
39 antioksidativnih enzima nakon primene anestezije.
- 40 2. Statistički značajno smanjenje enzimske aktivnosti u uzorcima mozga kunića registrovano  
41 je 2 sata nakon CT snimanja i to pri apsorbovanim dozama od: 15,3 mGy (MnSOD);  
42 25,6 mGy (CuZnSOD i GR) i 62,9 mGy (CAT), dok promena aktivnosti GSH-Px nije  
43 utvrđena. Statistički značajan pad aktivnosti MnSOD je ustanovljen posle 7 dana od  
44 izlaganja zračenju pri svim apsorbovanim dozama (15,3; 25,6; 37,8 i 62,9 mGy). Primena  
45 većeg napona, kao i manje jačine struje, uticala je na smanjenje aktivnosti CuZnSOD i  
46 CAT, dok je opadanje aktivnosti GR uočeno pri upotrebi struje veće jačine.
- 47 3. Pri različitim vrednostima apsorbovanih doza u uzorcima pluća nije uočena statistički  
48 značajna promena aktivnosti CuZnSOD, CAT, GSH-Px i GR. Međutim, pri merenjima  
49 izvršenim nakon 2 sata od CT snimanja, jedino je ustanovljen statistički značajan porast  
50 aktivnosti MnSOD i to pri apsorbovanim dozama od 16,8 i 28 mGy, a na to je primaran  
51 uticaj imala upotreba manjeg napona. Iako statistički značajna promena aktivnosti  
52 GSH-Px i GR nije uočena tokom ogleada, generalno povećanje aktivnosti GSH-Px je  
53 registrovano nakon primene veće jačine struje, dok je na porast aktivnosti GR uticala  
54 primena većeg napona.



- 1 4. U uzorcima srca kunića ustanovljen je statistički značajan porast aktivnosti CuZnSOD pri  
2 maksimalnoj vrednosti apsorbovane doze (43,7 mGy), što je postignuto primenom veće  
3 vrednosti napona i jačine struje tokom snimanja. U ovom organu nisu uočene promene u  
4 aktivnosti ostalih ispitivanih enzima.
- 5 5. Pri najnižoj vrednosti apsorbovane doze (17,2 mGy), u uzorcima jetre je zabeležen samo  
6 statistički značajan pad aktivnosti CuZnSOD i to nakon 7 dana od izlaganja zračenju. Iako  
7 nakon CT pregleda kunića ni pri jednoj vrednosti apsorbovane doze nije registrovana  
8 statistički značajna promena aktivnosti MnSOD, na trend opadanja aktivnosti ovog enzima  
9 uticala je primena većeg napona i manje jačine struje.
- 10 6. Statistički značajno povećanje aktivnosti GSH-Px je u uzorcima slezine kunića zabeleženo  
11 samo pri najnižoj vrednosti apsorbovane doze (18,2 mGy) nakon 7 dana od CT pregleda.  
12 Aktivnost MnSOD i CAT se nije menjala pod uticajem x-zračenja, ali je pri dozama od  
13 28,6 i 30,4 mGy uočen značajan porast aktivnosti CuZnSOD posle 2 sata, a GR posle  
14 2 sata i 7 dana. Pri najvišoj vrednosti apsorbovane doze (47,7 mGy), registrovano je  
15 statistički značajno povećanje aktivnosti CuZnSOD nakon 2 sata i 7 dana, kao i značajno  
16 povećanje aktivnosti GR posle 7 dana od obavljenog CT pregleda. Na povećanje  
17 aktivnosti pojedinih enzima u slezini uticala je primena veće vrednosti napona (CuZnSOD i  
18 GR) i jačine struje (CuZnSOD).
- 19 7. U uzorcima bubrega kunića je, samo pri apsorbovanoj dozi od 34,9 mGy, uočeno  
20 statistički značajno povećanje aktivnosti GR nakon 7 dana od CT pregleda. Statistički  
21 značajne promene aktivnosti CuZnSOD, MnSOD, CAT i GSH-Px nisu zabeležene pod  
22 uticajem x-zračenja, ali je na porast aktivnosti GSH-Px i GR uticala primena veće  
23 vrednosti napona tokom snimanja.
- 24 8. U uzorcima semenika je, nakon 2 sata od izlaganja zračenju, uočen statistički značajan  
25 porast aktivnosti CAT pri apsorbovanoj dozi od 29,2 mGy, dok je posle 7 dana registrovan  
26 značajan pad enzimske aktivnosti CuZnSOD i GR pri dozi od 17,5 mGy, GSH-Px i GR pri  
27 dozi od 27,8 mGy i MnSOD pri svim vrednostima apsorbovanih doza (17,5; 27,8; 29,2 i  
28 46,3 mGy). Na pad aktivnosti MnSOD i GSH-Px uticala je primena većeg napona i manje  
29 jačine struje, dok je smanjenje aktivnosti GR zabeleženo pri upotrebi struje manje jačine  
30 tokom CT pregleda.
- 31 9. Statistički značajno povećanje aktivnosti CuZnSOD u uzorcima tankog creva je  
32 registrovano pri dozi od 25,2 mGy posle 2 sata i 7 dana, dok se aktivnost MnSOD  
33 povećala u 2. satu pri najmanjoj (17,9 mGy) i najvišoj (42,1 mGy) dozi izlaganja. Kod  
34 kunića koji su izlagani dozi zračenja od 29,8 mGy, u uzorcima tankog creva je uočen  
35 statistički značajan porast aktivnosti CuZnSOD nakon 2 sata od CT snimanja, kao i  
36 GSH-Px i GR posle 7 dana. Veća vrednost napona je uticala na porast aktivnosti  
37 CuZnSOD, dok je isti efekat na aktivnost GR postignut primenom manjeg napona i veće  
38 jačine struje.
- 39 10. U eritrocitima kunića nisu registrovane promene aktivnosti CuZnSOD i CAT, dok je 2 sata  
40 nakon izlaganja x-zračenju, pri dozi od 29,8 mGy, uočeno statistički značajano smanjenje  
41 aktivnosti GSH-Px, ali i istovremeni porast aktivnosti GR koja je bila povećana i  
42 7. dana. Na povećanje aktivnosti GR uticala je primena veće jačine struje tokom snimanja.

#### 43 Generalni zaključci:

- 44 1. Doze zračenja kojima se kunići izlažu tokom CT pregleda, odnosno apsorbovane doze u  
45 pojedinim organima, ne dovode do linearnog porasta aktivnosti antioksidativne odbrane,  
46 već se aktivnost pojedinačnih antioksidativnih komponenti u različitim tkivima specifično  
47 modifikuje.
- 48 2. Najveći efekti x-zračenja postignuti su u slezini u kojoj je već posle 2 sata od CT snimanja  
49 došlo do povećanja aktivnosti antioksidativne odbrane koja je ostala povišena i nakon  
50 7 dana. Značajni efekti uočeni su i u tankom crevu gde je registrovano povećanje  
51 aktivnosti MnSOD i CuZnSOD posle 2 sata, a GSH-Px i GR posle 7 dana od izlaganja  
52 zračenju. Međutim, u slučaju semenika, efekat anestezije je takav da tek pri najvećoj  
53 apsorbovanoj dozi dolazi do povećanja aktivnosti antioksidativnih enzima čije se vrednosti  
54 izjednačavaju sa vrednostima registrovanim kod kontrolnih (anesteziranih) kunića.

55

- 1 3. Uticaj apsorbovanih doza zračenja se različito odražava na nivo antioksidativne odbrane  
2 tokom vremena. Međutim, efekat vremena je tkivno specifičan, pa nema generalizovanog  
3 odgovora posle 2 sata i 7 dana od CT snimanja, jer tkiva reaguju promenama različitih  
4 pojedinačnih antioksidativnih komponenti.
- 5 4. Antioksidativna odbrana se menja u zavisnosti od vrednosti napona i/ili jačine struje, bez  
6 direktne veze sa visinom apsorbovane doze.
- 7 5. Promene koje CT snimanje izaziva na nivou antioksidativne odbrane znatno su manje od  
8 promena indukovanih anestezijom, što govori u prilog tome da dijagnostička korist ove  
9 metode prednjači u odnosu na njene štetne efekte na pojedina tkiva i organe kunića, sa  
10 mogućim izuzetkom slezine i tankog creva.

11  
12 **VII OCENA NAČINA PRIKAZA I TUMAČENJA REZULTATA ISTRAŽIVANJA (navesti da**  
13 **li su dobijeni rezultati u skladu sa postavnjenim ciljem i zadacima istraživanja, kao i da**  
14 **li zaključci proizilaze iz dobijenih rezultata):**

15 Rezultati istraživanja do kojih je u okviru izrade doktorske disertacije došao kandidat u  
16 potpunosti su u skladu sa postavljenim ciljem i zadacima istraživanja. Oni su prikazani u formi  
17 grafikona, tabela i slika, a njihov opis je iznet pregledno, jasnim i razumljivim stilom, nakon  
18 čega su izvedeni jasno formulisani zaključci.

19  
20 **VIII KONAČNA OCENA DOKTORSKE DISERTACIJE:**

21  
22 **1. Da li je disertacija napisana u skladu sa obrazloženjem navedenim u prijavi teme?**

23 Doktorska disertacija kanididata Marka Mitrovića pod naslovom „Uticaj apsorbovane doze  
24 zračenja na stepen oksidativnog stresa u organima kunića nakon kompjuterizovane  
25 tomografije obavljene upotrebom različitih parametara snimanja” je napisana u skladu sa  
26 obrazloženjem navedenim u prijavi teme.

27 **2. Da li disertacija sadrži sve elemente propisane za završenu doktorsku disertaciju?**

28 Doktorska disertacija kanididata Marka Mitrovića pod naslovom „Uticaj apsorbovane doze  
29 zračenja na stepen oksidativnog stresa u organima kunića nakon kompjuterizovane  
30 tomografije obavljene upotrebom različitih parametara snimanja” sadrži sve neophodne  
31 elemente koji su u skladu sa propisanim zahtevima.

32 **3. Po čemu je disertacija originalan doprinos nauci?**

33 U savremenoj literaturi postoje brojni podaci koji ukazuju na štetan uticaj jonizujućeg  
34 zračenja na biološke sisteme, ali se oni u najvećoj meri odnose na efekte visokih doza  
35 koje se primenjuju u radioterapiji. Međutim, malobrojni su podaci o efektima niskih doza  
36 x-zračenja koje se u svakodnevnoj kliničkoj praksi koristi u humanoj i veterinarskoj  
37 radiološkoj dijagnostici. Posebno nedostaju rezultati koji se odnose na uticaj delovanja  
38 niskih doza x-zračenja na stepen razvoja oksidativnog stresa za koji je poznato da može  
39 rezultirati nastankom stohastičkih efekata.

40 S obzirom na indicije da je radijaciono opterećenje pacijenata prilikom CT pregleda često  
41 neopravdano veliko, osnovni značaj ovog istraživanja ogleda se u ispitivanju korelacije  
42 između apsorbovanih doza zračenja i stepena aktivnosti antioksidativnih enzima u  
43 organima eksperimentalnih kunića nakon CT pregleda obavljenog pri različitim  
44 radijacionim opterećenjima.

45 Pored činjenice da će dobijeni rezultati doprineti razumevanju potrebe za optimizacijom  
46 doza u veterinarskoj radiologiji, oni će moći da se upotrebe i za određivanje referentnih  
47 doznih nivoa (*eng.* Diagnostic Reference Levels – DRL) u veterinarskoj medicini. Ovi nivoi  
48 ne podrazumevaju granice radijacionog opterećenja, već predstavljaju odraz dobre  
49 radiološke prakse i imaju za cilj smanjenje nepotrebnog izlaganja u situacijama kada  
50 postoji potreba za povećanjem primljene doze.

1 IX PREDLOG:  
2

3 Na osnovu ukupne ocene disertacije, komisija predlaže (odabrati jednu od tri  
4 ponuđenih mogućnosti):

- 5 - da se doktorska disertacija prihvati a kandidatu odobri odbrana  
6 - da se doktorska disertacija vrati kandidatu na doradu  
7 - da se doktorska disertacija odbije  
8  
9

10  
11  
12 DATUM  
13 06.03.2018.  
14

15  
16 POTPISI ČLANOVA KOMISIJE  
17

18  
19  
20 Dr Mirjana Lazarević Macanović, vanredni profesor  
21 Fakultet veterinarske medicine Univerziteta u Beogradu  
22

23  
24 Dr Zorana Oreščanin Dušić, viši naučni saradnik  
25 Institut za biološka istraživanja „Siniša Stanković” Univerziteta u Beogradu  
26

27  
28 Dr Nikola Krstić, redovni profesor  
29 Fakultet veterinarske medicine Univerziteta u Beogradu  
30

31  
32  
33 Dr Duško Blagojević, naučni savetnik  
34 Institut za biološka istraživanja „Siniša Stanković” Univerziteta u Beogradu  
35

36  
37 Dr Olivera Ciraj Bjelac, naučni savetnik, vanredni profesor  
38 Institut za nuklearne nauke Vinča Univerziteta u Beogradu,  
39 Elektrotehnički fakultet Univerziteta u Beogradu  
40  
41  
42  
43  
44