

Службено	30. 06. 2020		
Организација	Београд	Класификација	Знак вредности
05	5162/1		

**ОДЛУКА ВЕЋА ЗА МЕДИЦИНСКЕ НАУКЕ УНИВЕРЗИТЕТА У КРАГУЈЕВЦУ О
ФОРМИРАЊУ КОМИСИЈЕ ЗА ОЦЕНУ ЗАВРШЕНЕ
ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ**

Одлуком Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу број: IV-03-989/31 од 12.12.2019. године, именовани су чланови Комисије за оцену и одбрану завршене докторске дисертације кандидата др Светлане Антић, под називом „Процена оксидационог стреса код болесника који се лече редовном хемодијализом“.

На основу одлуке Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу, формирана је Комисија у саставу:

1. Проф. др Ђоко Максић, редовни професор Медицинског факултета Војномедицинске академије Универзитета одбране у Београду за ужу научну област Интерна медицина, председник
2. Проф. др Владимир Живковић, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Физиологија, члан
3. Доц. др Исидора Милосављевић, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Фармацеутска биотехнологија, члан

Комисија је прегледала и проучила докторску дисертацију др Светлане Антић 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 др Светлане Антић под називом „Процена оксидационог стреса код болесника који се лече редовном хемодијализом“ урађена под менторством проф. др Дејана Петровића, редовног професора Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Интерна медицина, представља оригинално истраживање које се бавило испитивањем оксидационог стреса код болесника који се лече редовном хемодијализом.

Кардиоваскуларне болести су водећи узрок смрти болесника који се лече редовном хемодијализом. У овој популацији болесника висока је преваленција традиционалних и нетрадиционалних фактора ризика за развој кардиоваскуларних болести. У нетрадиционалне факторе ризика спадају: анемија, инфламација, оксидациони стрес, хиперхомоцистеинемија, недостатак витамина D, хиперволемија, повећан проток крви кроз васкуларни приступ за хемодијализу и поремећај метаболизма калцијума и фосфата (секундарни хиперпаратиреоидизам).

Оксидациони стрес се дефинише као оштећење ткива настало због поремећаја равнотеже између стварања слободних радикала кисеоника и функције антиоксидационих заштитних система. Мононуклеарни (моноцити, макрофаги) и полиморфонуклеарни (неутрофили) фагоцити су главно место стварања слободних радикала кисеоника, процесима који су посредовани системом NDPH оксидаза, који молекуларни кисеоник претварају у супероксидни ањон (O_2^-). Супероксидни ањон се под дејством супероксид дизмутазе (SOD) претвара у водоник пероксид (H_2O_2). Супероксидни ањон реагује са азот моноксидом (NO) при чему настају високо токсични продукти азота, као што је пероксинитрит ($ONOO^-$) (азотни стрес). Под дејством мијелопероксидазе (MPO), у присуству јона хлора, водоник пероксид се претвара у хипохлорну киселину ($HOCl$), која може реаговати са ендогеним аминима ($R-NH_2$) при чему настају хлорамини ($RNH-Cl$). Природни антиоксидациони систем састоји се од ензима и не-ензимског система. Супероксид дизмутаза (SOD) је представник прве линије антиоксидационог система. Она убрзава степен дизмутације супероксидног ањона у водоник пероксид. Каталаза претвара

водоник пероксид у воду, а глутатион пероксидаза такође претвара водоник-пероксид у воду, али у присуству глутатиона, даваоца водоника. У главне чистаче слободних радикала кисеоника (неензимски антиоксидациони систем заштите) спадају: витамин С и витамин Е. Код болесника који се лече редовном хемодијализом, слободни радикали кисеоника се повећано стварају због прооксидационих фактора (одмакле године старости, дијабетес мелитус, хронични инфламаторни статус, уремијски миље, биоинкомпатибилна дијализна мембрана, присуство ендотоксина у раствору за хемодијализу) и смањене активности антиоксидационих механизма (недостатак витамина С и селена, недостатак витамина Е, смањена активност система глутатиона). Две главне компоненте система хемодијализе које доприносе оксидационом стресу су: дијализне мембране и раствор за хемодијализу. Модалитети дијализе који користе високопропусне мембране за дијализу („high-flux“ мембране), омогућавају губитак антиоксидационих молекула, као што су хидрофилни витамин С и елементи у трагу (селен, цинк), кофактори антиоксидационих ензима.

У главне клиничке последице оксидационог стреса спадају развој и убрзање процеса атеросклерозе, развој анемије и резистенција на дејство еритропоетина, малнутриција и амилоидоза повезана са хемодијализом. Оксидациони стрес је фактор ризика за развој резистенције на дејство еритропоетина. Недостатак витамина С, оксидациони стрес и микроинфламација блокирају пролиферацију и диференцијацију ћелија прекурсора еритроцитне лозе, смањују синтезу ендогеног еритропоетина, стимулишу лучење хепцидина и развој функционалног недостатка гвожђа.

Мембране за хемодијализу обложене витамином Е смањују концентрацију параметара липидне пероксидације у серуму, као што су: малондиалдехид (MDA), реактивне супстанције везане за тиобарбитурну киселину (TBARS) и оксидовани LDL холестерол (oxLDL). Испитивања показују да ове мембране смањују и концентрацију параметара оксидационог оштећења нуклеинских киселина, као што је 8-OHdG, као и концентрацију параметара микроинфламације (CRP, интерлеукин-6). Ове мембране обезбеђују добру контролу функције леукоцита, испољавају антиоксидационо и антиинфламаторно дејство. „High-flux“ хемодијализа и хемодијафилтрација са полисулфонском мембраном и мембраном обложеном витамином Е смањује атеросклерозу, амилоидозу повезану са хемодијализом, индекс резистенције на дејство

еритропоетина и поправља лечење анемије у популацији болесника који се лече редовном хемодијализом.

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 релевантних биомедицинских база података "Medline" и "CoBSON" помоћу следећих кључних речи: оксидациони стрес, антиоксидациона заштита, атеросклероза, хемодијализа, online хемодијафилтрација, биокомпатибилност, раствор за хемодијализу, микроинфламација, недостатак витамина D, резистенција на дејство еритропоетина, нису пронађене студије сличног дизајна и методолошког приступа, као ни довољан број клиничких студија које су испитивале утицај дијализне мембране обложене витамином E на оксидациони стрес код болесника који се лече редовном хемодијализом (online хемодијафилтрацијом). Сходно наведеном, Комисија констатује да докторска дисертација кандидата др Светлане Антић под називом „**Процена оксидационог стреса код болесника који се лече редовном хемодијализом**“ представља резултат оригиналног научног рада.

2.3. Преглед остварених резултата рада кандидата у одређеној научној области

А. Лични подаци

Др Светлана Антић рођена је 27.02.1976. године у Београду. Основну школу а затим и средњу медицинску школу завршила је у Београду. Медицински факултет у Београду уписала је 1996. године, а дипломирала 2003. године, чиме је стекла академски назив доктора медицине. Специјализацију из интерне медицине уписала је 2005. године, а 2010. године у Београду положила је специјалистички испит из интерне медицине, чиме је стекла стручни назив специјалисте интерне медицине. Докторске студије из Експерименталне и клиничке интерне медицине уписала је 2012. године на Медицинском факултету у Крагујевцу и положила усмени докторски испит маја 2019. године. Тема докторске дисертације под називом „Процена оксидационог стреса код болесника који се лече

редовном хемодијализом“, прихваћена је октобра 2019. године на Факултету медицинских наука Универзитета у Крагујевцу. Ужу специјализацију из Нефрологије завршила је 2016. године на Медицинском Факултету Универзитета одбране Војномедицинске академије у Београду, чиме је стекла звање специјалисте нефрологије. Члан је Удружења нефролога Србије и Европског удружења нефролога. Говори енглески језик.

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

Кандидат др Светлана Антић аутор је и коаутор пет радова објављених у часописима од националног и међународног значаја:

1. **Antić S**, Draginić N, Pilčević D, Živković V, Srejović I, Jeremić N, Petrović D, Jakovljević V. The influence of vitamin E coated dialysis membrane on oxidative stress during the single session of on-line hemodiafiltration. *Vojnosanit Pregl.* 2019; DOI: 10.2298/VSP190730097A. **M23**
2. **Antić S**, Draginić N, Nikolić T, Jeremić N, Petrović D. Oxidative stress in hemodialysis patients: pathophysiological mechanisms, clinical consequence and basic principles of treatment. *Ser J Exp Clin Res.* 2019; DOI: 10.2478/sjecr-2019-0008. **M51**
3. **Antić S**, Draginić N, Jovanović M, Nikolić T, Jeremić N, Živković V, Srejović I, Petrović D, Jakovljević V. The relation between oxidative stress and carotid artery atherosclerosis in hemodialysis patients. *Ser J Exp Clin Res.* 2019; DOI: 10.2478/sjecr-2019-0052. **M51**

2.4. Оцена о испуњености обима и квалитета у односу на пријављену тему

Наслов докторске дисертације и урађеног истраживања се поклапају. Одобрени и постављени циљеви истраживања рада остали су исти. Примењена методологија истраживања је идентична са одобреном. Докторска дисертација др Светлане Антић написана је на 104 стране и садржи следећа поглавља: Увод, Циљеви истраживања, Материјал и методе, Резултати, Дискусија, Закључак и Литература. Рад интегрише 36

табела и 6 схема. Поглавље „Литература“ садржи 107 цитираних библиографских јединица из иностраних и домаћих стручних публикација.

У поглављу „Увод“, аутор јасно и детаљно наводи најновије податке о механизмима развоја оксидационог стреса и антиоксидационим заштитним механизмима код болесника који се лече редовном хемодијализом, као и главним клиничким последицама појачаног оксидационог стреса, као што су развој атеросклерозе и резистенција на дејство еритропоетина.

У другом поглављу јасно су изложени циљеви истраживања који одговарају оним одобреним приликом пријаве теме докторске дисертације: испитати утицај модалитета дијализе, дијализне мембране обложене витамином Е, адекватности хемодијализе, микроинфламације, нутриције, недостатка витамина D, i.v. примењеног гвожђа, феритина и анемије на параметре оксидационог стреса, као и испитивање утицаја оксидационог стреса на дебљину интима-медија и резистенцију на дејство еритропоетина код болесника који се лече редовном хемодијализом. Материјал и методологија рада су подударни са наведеним у пријави дисертације и презентовани су на одговарајући начин. Методологија истраживања је написана на јасан и прецизан начин. Спроведена је студија пресека која је обухватала 125 болесника који су на хроничном програму дијализе дуже од три месеца. У зависности од модалитета дијализе, типа дијализне мембране, адекватности хемодијализе, индекса резистенције на дејство еритропоетина, концентрације хемоглобина у крви, концентрације С-реактивног протеина, паратхормона, витамина D, преалбумина и феритина, болесници су подељени у одговарајуће групе које су у складу са пријавом теме докторске дисертације, чиме је обезбеђена валидност добијених резултата истраживања. Параметри испитивања су одређивани одговарајућим лабораторијским тестовима. За анализу резултата испитивања коришћени су одговарајући статистички тестови.

Резултати истраживања су систематично приказани и добро документовани. Болесници који се лече редовном on-line хемодијафилтрацијом са „high-flux“ мембраном која је обложена витамином Е дијализом имају статистички значајно мању концентрацију реактивних супстанција везаних за тиобарбитурну киселину (TBARS). Између дебљине интима-медија каротидних артерија и концентрације TBARS-а у серуму постоји статистички значајна позитивна повезаност, док између концентрације SOD у еритроцитима и дебљине интима-медија каротидних артерија високо статистички значајна

негативна повезаност. Болесници са резистенцијом на дејство дугоделујућег еритропоетина имају високо статистички значајно мању концентрацију преалбумина и витамина D у серуму, као и статистички значајно већу концентрацију CRP-а, супероксидног анјона и водоник пероксида у серуму. Микроинфламација је независан фактор ризика за развој резистенције на дејство еритропоетина.

У поглављу „Дискусија“ анализирани су добијени резултати и упоређени са подацима из литературе из ове области. Коментари добијених резултата су језгровити, а начин приказивања података чини их прегледним и разумљивим. Резултати су дискутовани у контексту сличних и различитих података о оксидационом стресу и његовим клиничким последицама код болесника који се лече редовном хемодијализом.

Коришћена литература је савремена, у складу са проблемом истраживања и наведена је на одговарајући начин.

На основу претходно изнетих чињеница, Комисија сматра да завршена докторска дисертација кандидата др Светлане Антић по називом **„Процена оксидационог стреса код болесника који се лече редовном хемодијализом“**, по обиму и квалитету израде одговара пријављеној теми дисертације.

2.5. Научни резултати докторске дисертације

Најзначајнији резултати истраживања су садржани у следећим закључцима:

1. Појединачна сеанса on-line хемодијафилтрације са са „high-flux“ полисулфонском мембраном велике површине ($A \geq 2.0 \text{ m}^2$) која је обложена витамином E статистички значајно утиче на параметре оксидационог стреса у односу на појединачну сеансу он-лине хемодијафилтрације са „high-flux“ полисулфонском мембраном површине $\geq 2.0 \text{ m}^2$, која није обложена витамином E.
2. После појединачне сеансе on-line хемодијафилтрације са мембраном обложеном витамином E, статистички значајно се смањује концентрација реактивних супстанција везаних за тиобарбитурну киселину (TBARS), док се активност супероксид дизмутаза (SOD) смањује код обе дијализне мембране, као полсевица појачаног губитка елемената у трагу, кофактора ензимских антиоксидативних система (супероксид дизмутаза).

3. Оксидациони стрес и малнутриција имају значајну улогу у развоју атеросклерозе каротидних артерија код болесника који се лече редовном хемодијализом. Између дебљине интима-медија каротидних артерија и концентрације TBARS-a у серуму постоји статистички значајна позитивна повезаност, док је између концентрације SOD у еритроцитима и дебљине интима-медија каротидних артерија утврђена високо статистички значајна негативна повезаност дијализом.
4. Високо статистички значајна позитивна повезаност између концентрације преалбумина и албумина у серуму и дебљине интима-медија каротидних артерија указује на значај малнутриције у развоју атеросклерозе.
5. Оксидациони стрес, микроинфламација, малнутриција, недостатак витамина D и повећана концентрација феритина у серуму су значајни фактори ризика за развој резистенције на дејство еритропоетина код болесника који се лече редовном хемодијализом.
6. Болесници са резистенцијом на дејство краткоделујућег еритропоетина имају статистички значајно већу концентрацију феритина у серуму и статистички значајно мању активност каталазе у еритроцитима.
7. Болесници са резистенцијом на дејство дугоделујућег еритропоетина имају високо статистички значајно мању концентрацију преалбумина и витамина D у серуму, као и статистички значајно већу концентрацију CRP-a, супероксидног аниона и водоник пероксида у серуму, у односу на болеснике без резистенције.
8. Концентрација C-реактивног протеина у серуму је независан фактор ризика за развој резистенције на дејство еритропоетина.
9. Болесници који се лече редовном хемодијализом са концентрацијом феритина у серуму већом од 800 ng/ml имају статистички значајно мању активност каталазе у еритроцитима (смањена антиоксидациона заштита).
10. Болесници који се лече редовном хемодијализом са микроинфламацијом имају статистички значајно мању концентрацију витамина B₁₂ у серуму у односу на болеснике који немају микроинфламацију.
11. Између концентрације C-реактивног протеина у серуму и концентрације витамина B₁₂ у серуму постоји статистички значајна негативна повезаност.

2.6. Примењивост и корисност резултата у теорији и пракси

Добијени резултати истраживања дају оригинални и веома значајан допринос бољем лечењу кардиоваскуларних болести у популацији болесника који се лече редовном хемодијализом. Практични значај ове докторске дисертације огледа се у превенцији развоја оксидационог стреса, потреби индивидуализације дијализне прескрипције у циљу спречавања развоја резистенције на дејство еритропоетина и атеросклеротских кардиоваскуларних болести (атеросклерозе). Оптимална контрола нетрадиционалних фактора ризика смањује ризик од развоја кардиоваскуларног морбидитета и морталитета, трошкове лечења и поправља квалитет живота болесника који се лече редовном хемодијализом.

2.7. Начин презентирања резултата научној јавности

Коначни резултати истраживања биће презентовани у форми научних радова, као оригинално истраживање у часописима од међународног и националног значаја. До сада, резултати ове докторске дисертације објављени су у међународном часопису, категорије M23 и у часопису од националног значаја, категорије M51.

1. **Antić S**, Draginić N, Pilčević D, Živković V, Sreјović I, Jeremić N, Petrović D, Jakovljević V. The influence of vitamin E coated dialysis membrane on oxidative stress during the single session of on-line hemodiafiltration. *Vojnosanit Pregl.* 2019; DOI: 10.2298/VSP190730097A. **M23**
2. **Antić S**, Draginić N, Nikolić T, Jeremić N, Petrović D. Oxidative stress in hemodialysis patients: pathophysiological mechanisms, clinical consequence and basic principles of treatment. *Ser J Exp Clin Res.* 2019; DOI: 10.2478/sjecr-2019-0008. **M51**

ЗАКЉУЧАК

Комисија за оцену и одбрану завршене докторске дисертације кандидата др Светлане Антић под називом **„Процена оксидационог стреса код болесника који се лече редовном хемодијализом“** на основу свега наведеног сматра да је истраживање у оквиру дисертације засновано на савременим сазнањима, прецизној методологији и да је адекватно и прецизно спроведено. Добијени резултати су јасни, прегледни, добро продискутовани и дају значајан допринос спречавању развоја оксидационог стреса и лечењу кардиоваскуларних болести у популацији болесника који се лече редовном хемодијализом.

Комисија сматра да докторска дисертација кандидата др Светлане Антић, урађена под менторством проф. др Дејана Петровића има оригинални научни и практични значај у превенцији развоја оксидационог стреса и кардиоваскуларних болести код болесника на дијализи.

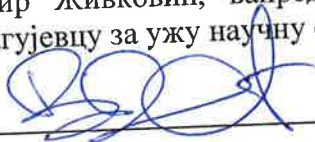
Комисија са задовољством предлаже Наставно-научном већу Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу да докторска дисертација под називом **„Процена оксидационог стреса код болесника који се лече редовном хемодијализом“** кандидата др Светлане Антић буде позитивно оцењена и одобрена за јавну одбрану.

ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ

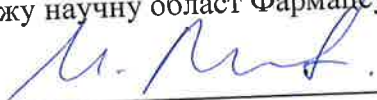
Проф. др Ђоко Максић, редовни професор Медицинског факултета Универзитета одбране Војномедицинске академије у Београду за ужу научну област Интерна медицина, председник



Проф. др Владимир Живковић, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Физиологија, члан



Доц. др Исидора Милосављевић, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Фармацеутска биотехнологија, члан



У Крагујевцу, 09.01.2020. године